

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1896.

THÈSE

N^o

351

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 25 juin 1896, à 1 heure

Par GASTON POIX

Né à Saint-Mars (Sarthe), le 8 février 1870

Ancien interne provisoire des hôpitaux

Ex-Moniteur d'accouchement à la Maternité de la Charité

Membre correspondant de la Société anatomique

Médaille de bronze de l'Assistance Publique

RECHERCHES CRITIQUES ET EXPÉRIMENTALES

SUR LE

SÉRUM ANTIDIPHTÉRIQUE

(SON ACTION SUR L'ORGANISME, SES ACCIDENTS)

Président : M. LABOULBÈNE, professeur.

Juges : MM. PROUST, professeur

NETTER,

ROGER,

} *agréés*

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1896

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1896.

THÈSE

N°

351

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 25 juin 1896, à 1 heure

Par GASTON POIX

Né à Saint-Mars (Sarthe), le 8 février 1870

Ancien interne provisoire des hôpitaux

Ex-Moniteur d'accouchement à la Maternité de la Charité

Membre correspondant de la Société anatomique

Médaille de bronze de l'Assistance Publique

RECHERCHES CRITIQUES ET EXPÉRIMENTALES

SUR LE

SÉRUM ANTIDIPHTÉRIQUE

(SON ACTION SUR L'ORGANISME, SES ACCIDENTS)

Président : M. LABOULBÈNE, *professeur*.

Juges : MM. PROUST, *professeur*.

NETTER,

ROGER,

} *agregés*

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1896

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.....	M. BROUARDEL.
Professeurs.....	MM.
Anatomie.....	FARABEUF.
Physiologie.....	Ch. RICHET.
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.....	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....	N...
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	{ DIEULAFOY.
	{ DEBOVE.
Pathologie chirurgicale.....	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique.....	CORNIL.
Histologie.....	MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils.....	TERRIER.
Pharmacologie.....	POUCHET.
Thérapeutique et matière médicale.....	LANDOUZY.
Hygiène.....	PROUST.
Médecine légale.....	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LABOULBENE.
Pathologie comparée et expérimentale.....	STRAUS.
	{ N...
Clinique médicale.....	{ POTAIN.
	{ JACCOUD.
	{ HAYEM.
Clinique des maladies des enfants.....	GRANCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	FOURNIER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....	JOFFROY.
Clinique des maladies nerveuses.....	RAYMOND.
	{ DUPLAY.
Clinique chirurgicale.....	{ LE DENTU.
	{ TILLAUX.
Clinique ophtalmologique.....	BERGER.
Clinique des voies urinaires.....	PANAS.
Clinique d'accouchements.....	{ GUYON.
	{ TARNIER.
	{ PINARD.

Professeur honoraire : M. PAJOT.

Agrégés en exercice

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	FAUCONNIER.	MARIE.	SEBILEAU.
ALBARRAN.	GAUCHER.	MENETRIER.	THIÉRY.
ANDRÉ.	GILBERT.	NÉLATON.	THOINOT.
BAR.	GILLES DE LA TOURETTE	NETTER.	TUFFIER.
BONNAIRE.	GLEY.	POIRIER, Chef des tra-	VARNIER.
BROCA.	HARTMANN.	vaux anatomiques.	WALTHER.
CHANTEMESSE.	HEIM.	RETTERER.	WEISS.
CHARRIN.	LEJARS.	RICARD.	WIDAL.
CHASSEVANT.	LETULLE.	ROGER.	WURTZ.
DELBET.	MARFAN.		

Secrétaire de la Faculté : M. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE

E. FOUCHER

CHIRURGIEN DES HOPITAUX
PROFESSEUR AGRÉGÉ DE LA FACULTÉ

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR LABOULBÈNE

MEMBRE ET ANCIEN PRÉSIDENT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
MÉDECIN HONORAIRE DES HOPITAUX
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

AVANT-PROPOS

Depuis la mémorable communication de M. Roux au Congrès de Buda-Pesth, la sérothérapie antidiphtérique, employée dans la plupart des cas de diphtérie, a fait ses preuves. Ce n'est pas pour confirmer cette notion définitivement acquise que nous avons entrepris nos recherches. Mais nous avons pensé qu'il était intéressant d'étudier l'action du sérum non plus sur la maladie qu'il est destiné à combattre, mais sur l'organisme lui-même, c'est-à-dire de voir les modifications qu'il détermine sur les diverses fonctions de l'économie, son action sur la circulation, l'excrétion urinaire, la température et la nutrition en général.

Avant d'entrer dans notre sujet, nous tenons à remercier les maîtres qui, pendant le cours de nos études, nous ont aidé de leurs conseils, et fait profiter de leur expérience.

M. le professeur Laboulbène n'a cessé de nous prodiguer des marques de son inépuisable bonté, il nous donne une dernière preuve de l'intérêt qu'il nous témoigne en nous faisant l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse, nous sommes heureux de lui exprimer notre profonde reconnaissance.

Pendant l'année que nous avons passée auprès de M. Déje-

rine, dans son beau service de Bicêtre nous avons pu profiter de son savant enseignement et être initié à la rigueur scientifique de sa méthode ; que notre cher maître veuille bien recevoir l'expression de notre affectueuse reconnaissance, et que Mme Déjerine Klumpke daigne accepter l'hommage de notre gratitude pour la sympathie qu'elle nous a témoignée.

Nous avons été attaché, en qualité d'externe, au service de Charcot ; c'est pour nous un pieux devoir que de rendre hommage à la mémoire de notre illustre maître.

MM. Bucquoy, Ferrand et Roques nous ont fait profiter de leur enseignement clinique ; nous leur adressons nos vifs remerciements, pour le bienveillant intérêt qu'ils nous ont toujours témoigné.

M. le Dr Budin nous a admis dans son service d'accouchements à la Charité, nous le remercions de nous avoir fait profiter de ses excellentes leçons.

Que M. le Dr Kirmisson, qui nous a montré les difficultés de la pathologie infantile et particulièrement de l'orthopédie, que M. le Dr Picqué, dans le service duquel nous avons appris la gynécologie et que nos autres maîtres en chirurgie, MM. Reclus, Reynier et Michaux, veuillent agréer le témoignage de notre gratitude.

Que MM. Thoinot, Queyrat, Duflocq et Klippel soient assurés de l'excellent souvenir que nous garderons du temps trop court que nous avons passé auprès d'eux.

C'est à M. Gombault, et à MM. Macaigne et Thiercelin que nous sommes redevable de nos connaissances en anatomie pathologique et en bactériologie, nous sommes heureux de leur exprimer ici nos remerciements.

M. le Dr Roux (de l'Institut Pasteur) nous a permis de profiter

de ses savantes leçons et a bien voulu nous donner de précieux conseils, qu'il accepte l'expression de notre profonde gratitude.

Enfin, c'est M. le Dr Roger qui nous a engagé à entreprendre ce travail, c'est grâce à lui que nous avons pu poursuivre nos recherches expérimentales dans le laboratoire de M. le professeur Bouchard. Nous regrettons toujours de n'avoir été qu'indirectement l'élève de ce maître dont la science n'a d'égale que la bonté.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556007_0026

Introduction.

Parmi les diverses méthodes thérapeutiques qui ont vu le jour dans ces dernières années, la plus récente et une de celles qui paraissent avoir le plus d'avenir, est la sérothérapie.

On l'a appliquée à un grand nombre de maladies ; pour beaucoup elle n'a pas dépassé les limites du laboratoire et est restée encore à la période d'expérimentation sur les animaux. Mais, pour quelques autres, la sérothérapie a bientôt quitté le domaine de l'expérimentation et est entrée dans le domaine clinique avec plus ou moins de succès.

La nature du sérum et son origine sont fort variables. Tantôt on a employé le sérum d'animaux naturellement réfractaires, tantôt c'est du sang d'animaux artificiellement immunisés dont on s'est servi ; enfin, d'autres fois, on a fait usage de sérum emprunté à l'homme dans certains états pathologiques. Le mode d'action de ces divers sérums est encore hypothétique ; les substances thérapeutiques actives qu'ils renferment ne sont encore qu'imparfaitement connues tant dans leurs propriétés chimiques que dans leurs propriétés physiologiques.

Les sérums antitoxiques ont des actions multiples comme tous les médicaments d'ailleurs, et peut-être plus qu'aucun d'eux ; à côté de leur action sur la maladie, il faut étudier leur action sur l'organisme, c'est ainsi qu'on a pu enregistrer des effets secondaires qui pourraient être justifiables dans certains cas de la dénomination de complications du traitement.

Notre but ne sera point d'étudier l'ensemble des actions pro-

duites par tous les sérums antitoxiques sur l'organisme, beaucoup ne sont pas encore employés couramment dans la clinique ; nous nous proposerons seulement d'étudier celui dont l'action thérapeutique est définitivement établie, le sérum antidiphtérique. Cette question, actuellement à l'ordre du jour, a donné lieu à de nombreuses controverses dans les sociétés savantes ; un grand nombre d'observations ont été publiées ; des expériences ont été faites sur les animaux, et cependant tout le monde n'est pas encore d'accord. Nous nous sommes efforcé de mettre cette question au point, en faisant d'abord l'analyse critique des diverses observations publiées depuis la mémorable communication de M. Roux, au congrès de Buda-Pesth ; d'autre part, nous avons pratiqué sur les animaux un certain nombre d'expériences dans le but de voir le mode d'action du sérum sur l'organisme sain et de faire la part des effets secondaires, qui revient soit au sérum lui-même, soit à l'antitoxine.

Division du sujet. — Nous nous occuperons d'abord des accidents cutanés, qui constituent les manifestations post-sérothérapiques les plus fréquentes et nous nous efforcerons de grouper sous un certain nombre de chefs les cas aussi nombreux que variés qui ont été décrits ; à leur étude nous rattacherons celle des abcès cutanés. Dans les chapitres suivants, nous envisagerons les modifications des diverses fonctions de l'organisme sous l'influence du sérum antidiphtérique, modifications qui portent sur le sang, sur les urines, sur le poulx, le cœur et la température. Nous étudierons ensuite l'action du sérum sur l'albuminurie et les paralysies diphtériques et la réaction qu'il détermine chez les tuberculeux diphtériques. Enfin nous terminerons par une courte étude sur les injections préventives et les récidives.

CHAPITRE PREMIER

Des abcès.

Les abcès, au cours des injections de sérum antidiphtérique, peuvent être considérés comme un accident exceptionnel. M. Roux, dans sa communication au Congrès de Buda-Pesth, dit avoir vu seulement survenir trois fois un abcès au niveau de la piqûre sur trois cents enfants qui, pour la plupart, avaient reçu des injections multiples. Dans ces trois cas, une incision mit rapidement fin à ce léger incident.

Lebreton et Magdelaine, dans leur statistique, disent n'avoir observé qu'une seule injection suivie de suppuration ; cette suppuration fut d'ailleurs sans conséquence fâcheuse et ils l'attribuent à un des facteurs suivants, soit à un défaut d'asepsie des instruments employés, soit à une altération du sérum injecté. Moizard et Perregaux considèrent également comme exceptionnels les accidents locaux du fait des piqûres : sur plus de 600 injections pratiquées pendant les mois d'octobre et de novembre 1895, ils ont observé un seul abcès. L'enfant avait reçu cinq injections et c'est la dernière qui fut suivie d'un abcès qui guérit du reste très rapidement après l'incision. Sevestre, dans sa communication à la Société médicale des hôpitaux, sur 179 enfants entrés au service d'isolement de la diphtérie à l'hôpital Trousseau du 1^{er} au 15 décembre 1894, dit ne pas avoir observé un seul accident local à la suite des injections. Dans les statistiques américaines, nous n'avons trouvé nulle part d'abcès signa-

lés. M. Variot nous a dit avoir observé à l'hôpital Trousseau une série d'abcès, sans gravité d'ailleurs, à la suite des injections, se manifestant comme une petite épidémie ayant duré plusieurs semaines. Cependant les précautions antiseptiques prises étaient restées les mêmes et les injections étaient pratiquées par le même personnel. Pour notre part, au cours de nos expériences sur les animaux, en nous entourant des précautions ordinaires (ébullition de la seringue et de l'aiguille, stérilisation du récipient destiné à contenir le sérum), nous n'avons jamais eu à signaler l'existence d'un accident local, aussi bien avec le sérum antidiphthérique provenant de l'Institut Pasteur qu'avec le sérum de cheval normal non immunisé, recueilli aseptiquement, que nous avons pu nous procurer grâce à l'obligeance de M. le professeur Cadiot de l'Ecole d'Alfort.

En somme, nous pouvons conclure de ces faits que le sérum antidiphthérique ne produit pas d'abcès s'il n'est pas altéré secondairement, et si les injections sont pratiquées en s'entourant des précautions aseptiques ordinairement employées.

CHAPITRE II

Des exanthèmes.

Historique. — M. Roux, le premier, dans son mémoire au Congrès de Buda-Pesth, signale l'existence d'exanthèmes consécutifs aux injections de sérum. « Pendant la convalescence, quelques jours après l'injection de sérum, il survient des éruptions, quelquefois mal définies et le plus souvent semblables à l'urticaire. Ces éruptions qui ne s'accompagnent d'aucune fièvre sont dues au sérum. A côté de celles-ci, il en est d'autres qui provoquent un mouvement fébrile ; elles se remarquent surtout dans des diphtéries avec association, elles nous paraissent devoir être rangées parmi les érythèmes infectieux fréquents après les angines. » Bientôt de nouvelles observations d'érythèmes furent signalées par Capitan, Pradel, Asch. Fischer constata un nombre considérable d'urticaires ; il est à remarquer qu'il ne constata pas d'autres formes d'érythèmes, il nota, d'autre part, qu'un premier envoi de flacons de sérum lui donna un nombre considérable d'éruptions à l'inverse de l'envoi suivant qui n'en déterminait aucune. D'autres observations d'éruptions furent ensuite publiées par Colla (de Wietzer), par Habel (de Troppau), par Widerhofer. Libbertz signale l'existence de troubles de nature légère consécutifs à l'injection se manifestant par de l'urticaire, par des érythèmes d'aspect variable au point d'injection, par des douleurs névralgiques accompagnées ou non de tuméfaction ganglionnaire. Lublinski rapporte également

des cas d'érythèmes accompagnés de fièvre s'élevant à 40°,3 avec douleurs violentes dans les articulations, surtout dans les genoux. Seiz pense que le sérum d'Aronsom provoque plus souvent des exanthèmes que ceux de Behring et de Roux. Kossel n'observe que de l'urticaire sur 121 cas traités par le sérum de Behring. Romniciano signale des cas d'exanthèmes simulant la rougeole. Gnœdiger compare les éruptions qu'il observe aux roséoles de la vaccination. Sur 58 cas, Muralt de Zurich observe 13 exanthèmes, dont 11 urticaires et une éruption morbiliforme. A la Société médicale des hôpitaux, les éruptions ont fait l'objet de discussions nombreuses auxquelles ont pris part MM. Legendre, Moizard, Sevestre, Lebreton, Variot. Mais elles ont surtout été bien étudiées en France par André Moussous et par W. Dubreuilh de Bordeaux, au Congrès de médecine interne du mois d'août 1895. Au même Congrès, Julio Robert (de Madrid) attribue à l'âge du sérum une certaine action sur la production des érythèmes polymorphes. Bonain (de Brest) constate dans 23 cas de croup traités par la sérothérapie l'apparition d'éruptions d'urticaires ou d'érythèmes polymorphes avec douleurs articulaires et engorgement ganglionnaire dans la moitié des cas.

Fréquence. — Au commencement de l'emploi du traitement sérothérapique dans la diphtérie, plusieurs auteurs confondirent les exanthèmes consécutifs au sérum avec ceux observés à la suite des diphtéries toxiques qui ont été particulièrement bien étudiées par Mussy, dans sa thèse ; cet auteur les rattache à des infections secondaires et particulièrement au streptocoque. Avant lui, le professeur Germain Sée, en 1858, dans une communication importante à la Société médicale des hôpitaux,

avait victorieusement combattu l'opinion de ceux qui considéraient ces éruptions comme des rougeoles ou des scarlatines évoluant pendant la diphtérie, et il avait conclu que ce sont là les manifestations d'un état infectieux. Rilliet et Barthez, Bouchut, Sanné les mentionnent également dans leur traité de pathologie infantile, sans en donner d'ailleurs aucune description. A l'étranger elles furent étudiées par Oertel, par Jungnickel, Birsch, Hirschfeld qui considèrent ces efflorescences dans la diphtérie comme dépendant de la congestion vasculaire due à un réflexe vaso-moteur. Enfin Unna, en 1877, Fraenkel en 1883 et Robinson la même année font paraître des mémoires intéressants où les formes et la marche de ces éruptions sont minutieusement décrites. Si on recherche, dans ces divers auteurs, la fréquence de ces érythèmes infectieux, on constate leur grande rareté ; ce qui est déjà là un premier caractère qui nous permettra de les différencier d'avec les éruptions post-sérothérapiques. En effet, Sanné, sur 1500 cas de diphtérie, a noté l'érythème 50 fois ; Cadet de Gassicourt, 37 fois sur 982 cas ; Germain Sée a trouvé un chiffre plus élevé et a noté l'érythème 12 fois sur 54 ; Mussy, aux Enfants-Assistés, dans le service de M. Hutinel, l'a relevé 12 fois sur 95 cas.

Si nous comparons ces chiffres avec ceux des exanthèmes post-sérothérapiques, nous constatons la fréquence considérable des seconds à l'inverse des premiers. Dubreuilh, après avoir dépouillé un grand nombre de statistiques partielles, est arrivé au résultat suivant, à savoir que les éruptions ont été observées 288 fois sur 1946 cas de diphtérie traités par la sérothérapie, c'est-à-dire dans 14 0/0 des cas. Mais il fait judicieusement remarquer que cette moyenne comprend les éléments les plus variés ; c'est ainsi que quelques auteurs n'ont jamais ob-

servé d'éruptions, comme Schæwen, ou très peu, comme Bøerger (3 0/0), ou Ranke (4 0/0). D'autres au contraire en ont observé un nombre considérable, comme Seitz (20 0/0), Lebreton et Magdelaine (27 0 0), Mac-Combie 30 0/0. Plusieurs des médecins qui ont eu un service de diphtériques pendant un long temps, notent que les exanthèmes sont beaucoup plus fréquents à certains moments qu'à d'autres, et qu'ils surviennent comme de véritables petites épidémies. Nous verrons plus tard quelles conclusions il faut tirer de ces variations de fréquence.

Age. — Les éruptions post-sérothérapiques se montrent chez les enfants, sans distinction d'âge, aussi bien que chez les adultes; il ne semble pas que, comme pour les érythèmes infectieux de la diphtérie, les adultes y soient moins prédisposés que les enfants.

Date d'apparition. — Les exanthèmes apparaissent le plus souvent du cinquième au treizième jour, mais on peut dire qu'il n'y a rien de fixe dans leur date d'apparition: en effet, on a observé des éruptions précoces survenant dès les premiers jours, ou au contraire des cas tardifs où l'éruption ne s'est montrée que vingt jours après l'injection. L'observation rapportée par M. Legendre à la Société médicale des Hôpitaux est intéressante par ce fait que l'éruption se fit en deux fois, la première fois cinq jours après l'injection et la seconde fois dix jours après la première éruption. Thibierge a vu l'urticaire apparaître le troisième jour, persister jusqu'au onzième avec quelques variations, puis reparaitre le quinzième jour; ajoutons que, dans ce cas, on pratiqua cinq injections de sérum successives.

On ne saurait établir de rapport fixe entre le type de l'éruption

et sa date d'apparition, cependant Dubreuilh pense que les éruptions précoces seraient plutôt urticariennes, tandis que les éruptions tardives seraient plutôt scarlatiniformes ou rubéoliformes. Ainsi dans un cas d'Asch, il apparaît au quatrième jour une urticaire généralisée qui dure 3 jours, puis le onzième jour, se montre une éruption maculeuse intermittente apparaissant et disparaissant tous les jours et finissant le dix-septième jour par couvrir tout le corps d'une rougeur scarlatiniforme et présentant sur les membres inférieurs toutes les modalités de l'érythème polymorphe.

Lieux d'élection. — Il est fréquent que l'éruption initiale se manifeste au niveau de la piqûre. Ce point de départ peut s'expliquer par l'état de moindre résistance de cette portion du tégument externe traumatisé ; à l'appui de cette hypothèse, M. Burlureaux a noté l'apparition d'une varicelle confluyente très nettement limitée le premier jour au niveau d'une région occupée la veille par un sinapisme, éruption suivie le lendemain de l'apparition discrète de varicelle sur d'autres régions du corps.

D'autres fois, au contraire, c'est sur un point quelconque du tégument externe que se manifeste pour la première fois l'éruption, particulièrement au niveau de la partie supérieure des fesses, au niveau du thorax, plus rarement au poignet, au coude, aux genoux ; l'éruption envahit ensuite une ou plusieurs de ces régions. La figure est ordinairement respectée.

Formes. — Les modalités éruptives sont variables, on peut décrire un certain nombre de formes comparables à celles que l'on rencontre dans les divers érythèmes infectieux au cours, non seulement de la diphtérie, mais encore du choléra, de la fièvre typhoïde, de la vaccine, etc.

A. ÉRUPTIONS URTICARIENNES. — Certainement cette forme est la plus fréquente, elle se rencontre plus rarement au contraire dans les autres variétés d'érythèmes infectieux. Rarement elle est pure, aussi est-il presque impossible de fournir des chiffres comparatifs exacts, Lebreton et Magdelaine accusent 54 urticaires, 12 éruptions scarlatiniformes, 2 éruptions rubéoliformes, 2 érythèmes polymorphes; Sevestre et Meslay 22 urticaires, 4 éruptions scarlatiniformes et 1 érythème polymorphe. Sur cinquante auteurs, Dubreuilh a relevé 156 urticaires, 46 érythèmes scarlatiniformes, 11 érythèmes rubéoliformes et 31 érythèmes polymorphes, mais il fait remarquer que beaucoup d'auteurs ont désigné sous le nom d'érythème polymorphe des éruptions formées de plaques scarlatiniformes, mêlées de macules rubéoliformes, tandis que d'autres n'ont appliqué ce nom qu'à des éruptions rappelant la maladie dénommée érythème polymorphe (érythème exsudatif multiforme des Allemands).

L'urticaire est constituée par des plaques, larges, saillantes, prurigineuses et fugaces, offrant en un mot tous les caractères typiques de cette éruption. Elle débute, comme les autres formes, soit autour de la piqûre pour s'étendre plus ou moins loin, soit d'emblée à distance; le plus souvent elle atteint les membres et la face en étant moins abondante sur le tronc, mais elle peut se localiser plus étroitement, aux mains par exemple. Howard rapporte un cas assez curieux dans lequel il paraît y avoir eu une urticaire interne; brusquement le malade fut pris d'éternuements violents, puis d'une attaque d'asthme, quelques heures plus tard apparaissait l'urticaire. Souvent elle prélude aux autres manifestations éruptives, d'autres fois elle apparaît sous l'influence du grattage ou au cours d'une autre éruption.

B. ÉRUPTIONS RUBÉOLIFORMES. — Cette variété, qu'il est rare de

rencontrer pure, présente tous les caractères de l'éruption morbillieuse ; elle commence par de petites macules rouges à bords déchiquetés, formant des croissants ou des demi-cercles séparés par des intervalles de peau saine, dont l'intensité de coloration est variable, de la grosseur d'une lentille, s'effaçant sous la pression du doigt. Elle ne tarde pas à s'étendre pour couvrir de larges surfaces, devenir confluyente et présenter tous les caractères de l'éruption de la rougeole avec laquelle il serait difficile de la différencier, si on n'avait pour guide que son aspect et sa disposition morphologique. Dans certains cas, les macules rubéoliformes deviennent un peu papuleuses et donnent lieu à une forme spéciale d'érythème papuleux, de tous points comparable à celle que Unna a décrite dans certains cas de diphtérie hypertoxique et qu'on peut peut-être faire rentrer dans ces formes de l'érythème polymorphe avec papules disséminées sur placards érythémateux, décrites dans la thèse de de Molènes. D'autres fois encore, les macules rubéoliformes s'étendent excentriquement et constituent des plaques marginées (Baginsky, Haller, Sevestre et Meslay), ou en cocardes (Lebreton et Magdelaine).

C. ÉRUPTIONS SCARLATINIFORMES. — Les éruptions scarlatiniformes, comme les éruptions rubéoliformes d'ailleurs, sont habituellement mélangées. Comme l'urticaire, elles débutent souvent au niveau de la piqure pour se généraliser plus tard par productions successives de foyers à distance. Elles apparaissent sous forme de grandes nappes d'un rouge granité occupant le dos, les membres supérieurs et inférieurs du côté de la flexion, le thorax ensuite, respectant presque toujours la face. Leur extension rapide, la couleur rouge écarlate qu'elles présentent, les taches chagrinées de la peau, leur disparition instantanée

par la pression du doigt font ressembler à s'y méprendre cette variété d'éruptions à une véritable éruption de scarlatine. C'est avec la forme rubéolique que cette variété est le plus souvent mélangée et en même temps qu'elle, on constate souvent, en effet, en d'autres parties du corps, à la face, aux genoux, aux fesses, des éruptions maculeuses. Ces deux formes peuvent donc apparaître soit isolées, soit combinées de toutes les façons, généralisées ou localisées à certaines régions sans qu'il soit possible de poser aucune règle à cet égard ; tout au plus peut-on dire qu'il est fréquent que l'une et l'autre soient précédées d'une éruption urticarienne. Le prurit est un caractère presque constant, et son intensité dans certains cas peut être extrême. La desquamation a été considérée comme inconstante, mais il est probable qu'elle passe souvent inaperçue, car dans l'immense majorité des cas elle est très modérée et comparable tout au plus à celle de la rougeole.

D. ERYTHÈMES POLYMORPHES. — Ils apparaissent au niveau des points d'élection que nous avons indiqués plus haut, tantôt sous forme de petites taches de la grosseur d'une tête d'épingle, tantôt sous forme de larges plaques plus ou moins rouges, disparaissant par la pression et ne faisant pas saillie à la surface de la peau. Il se produit des poussées successives ; les plaques, augmentant de dimension, peuvent devenir confluentes et former des placards séparés entre eux par des intervalles de peau saine. Dans certains cas, les éléments deviennent infiltrés, surtout aux membres inférieurs. Legendre a signalé un cas d'éruption bulleuse. Quelquefois sur le fond rosé de l'érythème apparaissent des taches hémorrhagiques, on a alors une éruption purpurique. On en a rapporté deux cas : dans celui de Mendel (1), il

(1) MENDEL (d'ESSEN), *Berliner klinisch. Woch.*, 21 nov. 1894.

s'agissait simplement de cette teinte livide que l'on voit souvent survenir dans les érythèmes polymorphes plutôt que de véritables ecchymoses, car dans l'observation de Mendel l'éruption disparut complètement en quatre ou cinq jours sans laisser de trace. Dans l'autre cas, M. Moizard a observé du purpura chez un petit garçon atteint d'angine grave avec association streptococcique et de broncho-pneumonie ; le purpura se montra sous forme de larges placards occupant l'abdomen et ayant pris naissance au niveau des points où avaient été pratiquées les injections. Peut-être dans ce cas, la cause des accidents doit-elle être rapportée aux infections secondaires, d'autant plus que l'érythème purpurique est, d'après Fraenkel, considéré comme une forme d'érythème infectieux fréquente au cours de la diphtérie.

Évolution. — Quelle que soit la forme des érythèmes, leur durée est éphémère ; il est rare qu'ils durent plus de 3 à 4 jours et d'ordinaire ils sont seulement accompagnés par une légère élévation de température, un état saburral des voies digestives et par des phénomènes douloureux du côté des articulations. Cependant, dans certains cas, ces diverses manifestations présentent une intensité telle qu'ils méritent la dénomination d'accidents.

Manifestations articulaires. — En même temps que l'on signala au cours du traitement de la diphtérie par la sérothérapie des manifestations cutanées, on observa également des phénomènes douloureux du côté des articulations et aussitôt on se demanda quelle part on devait faire à la diphtérie et au sérum, mais quand un nombre d'observations plus considérable fut pu-

blié, l'opinion de rattacher ces arthropathies à la diphtérie ne devint plus soutenable. Un premier élément permit tout d'abord de les différencier ; c'était leur fréquence à la suite des injections de sérum. Tandis qu'en effet les arthropathies post-sérothérapiques se rencontrent dans un nombre considérable de cas, surtout chez l'adulte, où elles sont plus faciles à observer, les arthropathies dues à des infections secondaires au cours de la diphtérie sont extrêmement rares. M. Moizard n'en a observé que 3 cas pendant une année entière au service de la diphtérie à l'hôpital Trousseau ; ces observations ont été reproduites par Bernardbeig dans sa thèse. Ces arthropathies signalées dès 1874 pour la première fois par Follin, étudiées ensuite par de Boëcke (1877), Müller (1878), Fritz (1880), Wochen (1883), Pauli, Hénoch, Lapersonne dans sa thèse d'agrégation (1886), Bokai, ont été surtout bien décrites dans le mémoire de Lyonnet (*Lyon médical*, 1891), dans les thèses de Masson et de Bernardbeig. Ces divers auteurs signalent quelques formes légères se manifestant simplement par une gêne fonctionnelle au niveau d'une ou de plusieurs articulations, qui sont douloureuses à la pression ; ces formes légères, qui sont désignées sous le nom de formes arthralgiques, sont comparables aux formes frustes du rhumatisme blennorrhagique et présentent le même aspect clinique. Mais dans l'immense majorité des cas ce n'est point à ces formes légères qu'on a affaire, mais il s'agit d'arthrites graves limitées à une seule articulation, aboutissant rapidement à la suppuration et nécessitant l'arthrotomie. Ce sont là les manifestations des infections secondaires si fréquentes au cours de la diphtérie. Si, en effet, on a pu attribuer les formes légères et passagères à l'action des produits solubles microbiens sur les articulations, les formes graves et purulentes sont causées par le streptocoque.

M. Moizard a bien montré que dans les arthropathies qu'on rencontre chez les diphtériques traités par le sérum, on constate simplement des douleurs articulaires coïncidant le plus souvent avec des éruptions et n'aboutissant jamais à la suppuration. Il nous semble que l'observation suivante rapportée par A. Broca doit rentrer dans le groupe des arthropathies infectieuses de la diphtérie bien plutôt que dans celui des manifestations articulaires post-sérothérapiques ; c'est la seule observation d'arthrite suppurée qui ait été publiée depuis le traitement par la sérothérapie.

OBSERVATION. — *Diphtérie traitée par la sérothérapie. Arthrite suppurée du coude, guérison.* — A. BROCA. *Revue Mensuelle des maladies de l'enfance* (janvier 1895).

Louis Val..., âgé de 9 ans et demi, a été soigné il y a deux mois à l'hôpital des Enfants-Malades et a été soumis à la sérothérapie. Il est depuis ce moment resté anémié et amaigri. C'est, il y a trois semaines seulement, qu'a débuté au niveau du coude gauche un gonflement gênant, mais peu douloureux qui augmenta pendant trois jours, puis resta stationnaire. Je n'ai pu préciser si à ce moment il y a eu de la fièvre. L'enfant est présenté le 8 septembre 1894 à l'hôpital Trousseau, le coude gauche est à angle obtus, à 135° environ ; ses mouvements sont très limités, mais non douloureux. Il existe en cette région un gonflement considérable, surtout accentué en arrière. La peau est rouge et sillonnée d'un réseau veineux ; il existe de l'œdème. La rougeur a son maximum en arrière et en dedans, et là existe une poche fluctuante grosse comme un œuf environ. La gouttière olécranienne externe est également soulevée par une bosselure fluctuante.

Séance tenant l'arthrotomie est pratiquée par deux incisions longitudinales postérieures ; drainage ; pansement iodoformé.

La suppuration fut vite réduite à très peu de chose, et le 20 octobre la cicatrisation était obtenue. Le 4 novembre l'enfant a quitté l'hô-

pital guéri, le coude ayant reconquis à peu près tous ses mouvements.

Pendant les jours qui ont suivi l'opération, la température a d'abord oscillé entre 37°5 et 38°, n'ayant atteint ce dernier chiffre que deux fois, les 14 et 15 septembre. A partir du 22 septembre, elle est devenue absolument normale.

Deux échantillons de pus prélevés au moment de l'opération ont été examinés bactériologiquement, l'un par M. Lacour interne des hôpitaux, l'autre par M. L. Martin : tous deux ont été trouvés stériles.

Malgré l'examen négatif du pus trouvé dans l'articulation, nous pensons que c'est une infection secondaire qui est ici en cause, car parmi les nombreuses arthropathies post-sérothérapiques, associées ou non à des éruptions, nous n'en avons trouvé aucune dont le processus ait abouti à la suppuration.

Température. — Les exanthèmes qui surviennent à la suite du traitement sérothérapique de la diphtérie peuvent être complètement apyritiques et ne s'accompagner d'aucune autre manifestation morbide, mais le plus souvent ils font partie d'un ensemble qui, comme le fait remarquer Dubreuilh, peut constituer une véritable maladie. Les fausses membranes sont déjà tombées, il n'y a plus de fièvre depuis plusieurs jours, le malade se lève et est en pleine convalescence, quand on voit la fièvre revenir et atteindre une température qui peut aller jusqu'à 40°. En même temps apparaît un état gastrique, des troubles urinaires, et au bout de quelques jours ce syndrome disparaît et tout rentre dans l'ordre ; les malades restent seulement un peu pâles et fatigués. Mais il ne convient pas d'étudier ici ces diverses manifestations du sérum sur l'organisme : il nous suffira seulement de les mentionner. Nous séparerons artificiellement les divers éléments de ce syndrome et ils seront l'objet de notre étude dans les chapitres suivants.

Diagnostic.

Le diagnostic de ces éruptions sérothérapiques serait difficile si l'on s'en tenait aux caractères morphologiques qui leur sont propres. En effet, dans certains cas, ils ne pourraient être différenciés d'avec les éruptions médicamenteuses, d'avec les fièvres éruptives qu'ils simulent, c'est-à-dire la rougeole, la rubéole, la scarlatine et enfin d'avec les érythèmes infectieux de la diphtérie. Aussi plusieurs erreurs de diagnostic ont-elles été commises surtout au commencement de l'emploi de la méthode sérothérapique. Romniciano rapporte l'histoire d'un garçon de 5 ans atteint d'angine diphtérique, à bacille de Loeffler avec association streptococcique, chez lequel il pratiqua une injection de sérum qui fut suivie de bons résultats ; mais, quinze jours après, le malade fut pris subitement de douleurs dans la hanche gauche avec élévation de température (38°) ; on fit le diagnostic d'attaque de rhumatisme articulaire aigu ; le lendemain une éruption apparut, et son aspect était tel qu'on porta le diagnostic de rougeole, alors qu'il s'agissait simplement d'érythème morbilliforme post-sérothérapique, accompagné de douleurs articulaires ayant, elles aussi, le sérum pour cause. Pour éviter ces erreurs, on tiendra compte des commémoratifs, et si antérieurement le malade a reçu du sérum, fût-ce même un mois auparavant, c'est de ce côté qu'il conviendra d'orienter les recherches. Les éruptions post-sérothérapiques se différencient des fièvres éruptives par ce fait que rarement elles sont pures et généralisées d'emblée ; le plus souvent elles s'accompagnent de phénomènes articulaires ; elles sont fugaces et éphémères, disparaissent souvent au bout de quelques heures, ont quelque-

fois une marche intermittente, reparaissant par exemple tous les jours dans l'après-midi, ou le soir, pour s'évanouir au bout de deux ou trois heures. Tous ces caractères n'existent pas dans les fièvres éruptives. Un diagnostic plus difficile sera de les différencier d'avec les érythèmes infectieux de la diphtérie, mais ces derniers n'affectent que très rarement les formes urticariennes, qui sont au contraire les plus fréquentes, dans les éruptions sérothérapiques. D'autre part, les érythèmes infectieux diphtériques s'accompagnent beaucoup plus souvent d'un cortège de symptômes généraux graves ; on les rencontre surtout dans les diphtéries hypertoxiques avec associations microbiennes ; leur pronostic est grave à l'inverse des érythèmes sérothérapiques qui se rencontrent indifféremment dans les diverses manifestations diphtériques, aussi bien dans les formes graves que dans les formes légères, et dont le pronostic est sans gravité dans l'immense majorité des cas.

Le diagnostic avec les éruptions médicamenteuses est ici relativement simple ; tout le traitement local, employé depuis la sérothérapie, consiste en effet dans de simples lavages d'eau boriquée ou de liqueur de Labarraque et dans des injections de solutions mentholées. Cependant l'administration de sulfate de quinine, indiquée dans certains cas, pourra provoquer de l'érythème quinique ; mais il prend d'ordinaire l'aspect lichénoïde-eczématiforme, gangréneux ; sa localisation à la face et au cou est fréquente, il est accompagné de démangeaisons, les muqueuses sont souvent prises, la desquamation est de règle, la marche est rapide, elle ne dure souvent que quelques heures, enfin, et c'est là un signe important, la récurrence se produit à chaque nouvelle injection du médicament.

L'observation suivante est intéressante à cause de l'apparition

d'un œdème intense consécutif à l'éruption urticarienne, sans que les urines aient jamais contenu d'albumine.

OBSERVATION. — KAUPÉ, *Berlin. klin. Woch.*,
n° 40, p. 209, 1895 (résumée).

Fillette de 5 ans, trachéotomisée pour croup. Après l'opération, injection de sérum n° 2 de Behring. Dans la nuit du huitième au neuvième jour suivant, urticaire qui se généralise. Le même jour, il n'existait plus d'éruption, ni de fièvre. Le treizième, au matin, la fièvre reparaît, augmente rapidement ; œdème des quatre membres et de la face, avec sensibilité de la plante du pied et élancement dans les muscles de la cuisse. Le lendemain, la distension des téguments est telle qu'ils paraissent devoir se rompre, fièvre moindre. A partir du 16^e jour la tension de la peau a beaucoup diminué, en même temps que se produisent des sueurs fétides. Le 17^e jour il reste peu d'œdème ; prurit par intervalles, diarrhée fréquente, sensibilité du ventre ; vers le soir, vomissements bilieux répétés. Le 20^e jour, cessation de tous les accidents. Les urines examinées jour par jour ont toujours été trouvées normales, et tout au moins ne contenaient pas d'albumine.

Causes des exanthèmes sérothérapiques.

Au cours de la description des exanthèmes sérothérapiques nous avons montré les caractères qui permettaient de les différencier d'avec les érythèmes infectieux de la diphtérie. Si ces caractères, à eux seuls, ne suffisaient pas, on pourrait y adjoindre la notion suivante qui est tout à fait concluante ; c'est que les éruptions post-sérothérapiques s'observent avec la même fréquence lorsque les injections de sérum ont été faites dans un but prophylactique à des individus sains, indemnes de

toute diphtérie. Citons seulement à l'appui de ce fait les observations de Winslow (1).

Dans trois cas il s'est servi de l'antitoxine diphtérique provenant de l'Institut Pasteur de New-York, comme moyen prophylactique à la dose de 5 centimètres cubes, et, dans chacun de ces trois cas, il constata une éruption au niveau du point de l'injection. Chez le premier malade, il s'agissait d'un enfant de 8 mois, une éruption érythémateuse survint le jour qui suivit la première injection, accompagnée de fièvre et de malaise pendant une demi-journée ; l'injection avait été faite au niveau du flanc.

Dans le second cas, il s'agissait d'une nourrice; une injection pratiquée au niveau du bras gauche détermina cinq jours après une éruption scarlatiniforme qui envahit l'épaule et le tronc.

Chez le troisième malade, l'injection, faite au niveau de la jambe, détermina au bout de cinq jours une éruption urticaire, ayant pour point de départ le siège de la piqure.

On a même noté dans certaines statistiques une abondance d'éruptions plus considérable à la suite des injections immunisantes qu'à la suite des injections thérapeutiques. C'est ainsi que Morrill, ayant à combattre une épidémie intérieure de diphtérie dans un hôpital, fit des injections à tout le monde, et il constata qu'il n'y eut d'éruptions que chez les individus sains traités préventivement et qui avaient reçu des doses de sérum moins fortes que les malades.

On pourrait rapporter un grand nombre d'autres observations d'éruptions apparaissant chez des individus sains injectés avec du sérum antidiphtérique. Qu'il nous suffise d'avoir signalé

(1) *Boston medical and Surgical Journal*, n° 1, 23, 1895.

les observations précédentes, qui nous semblent assez démonstratives.

Nous pouvons donc conclure que les éruptions sérothérapiques ont une existence incontestable et qu'elles sont bien indépendantes des érythèmes infectieux de la diphtérie.

Ce point étant acquis, il convient maintenant de voir si c'est le sérum lui-même indépendamment de l'antitoxine, ou l'antitoxine seule qui est la cause des accidents cutanés.

Si nous étudions les divers sérums antitoxiques employés, on constate que la plupart provoquent des éruptions analogues. Buscke (1), Hewlett (2), Giusti et Bonainti (3) ont mentionné avec du sérum de tétanos, des cas d'urticaires qui, partant du point piqué, se généralisaient ; ces derniers auteurs ont remarqué ce fait intéressant que c'est le sérum de cheval qui provoque le plus facilement l'urticaire. Le sérum de Marmorek donne aussi lieu à des éruptions analogues. Pellizari (4), Gilbert et Fournier (5) ont injecté à des syphilitiques du sérum stérilisé de syphilitiques en pleine éruption ou en voie d'amélioration ; aucun ne signale d'éruption consécutive, bien que Pellizari ait traité de cette façon un nombre considérable de malades, ce qui démontre que le sérum de l'homme, injecté à l'homme ne détermine pas d'accidents éruptifs. Héricourt et Richet (6) ont injecté au chien ou à l'âne du sérum de syphilitiques, puis ont saigné l'animal quelques jours après et ont injecté ce sérum à des malades à la dose de 2 à 4 cc. répétée presque tous les jours ;

(1) *Deutsche med. Woch.*, 1893, n° 30.

(2) *Practitioner*, t. LIV.

(3) GIUSTI et BONAINI. *Berlin. klin. Woch.*, 1894, n° 36-818.

(4) *Giornale ital. d. Malat. Ven.*, 1894, p. 399.

(5) *Sem. med.*, 1895, n° 22.

(6) *Compte rendu de la Soc. de Biol.*, 12 janvier et 6 avril 1895.

ils ont observé des éruptions d'urticaire à la face, au cou, aux épaules, au coude. Dans un cas, l'éruption survenue sept jours après le début du traitement s'est accompagnée de fièvre avec vertiges, vomissements et courbature.

Tous ces faits démontrent que la plupart des sérums antitoxiques déterminent des manifestations cutanées ; ce n'est pas là encore une preuve absolue du rôle du sérum lui-même, indépendamment de l'antitoxine, dans la production de ces éruptions, car on peut objecter que les diverses antitoxines jouissent de la propriété de produire des exanthèmes. Mais nous allons rapporter un certain nombre d'observations qui permettent de réfuter cette dernière objection.

Feulard (1) a traité des malades atteints de lupus par des injections de sérum normal de chien à la dose de 1 ou 2 cc. répétées tous les deux jours ; il a fait ainsi deux cent quarante injections à dix malades et a observé deux fois de l'urticaire.

Morel-Lavallée (2) a fait des injections analogues à des malades atteints, l'un de tuberculose au début, l'autre d'ostéomyélite prolongée. Il a observé du purpura, des palpitations, de la dyspnée et de l'hématurie.

Simonet de Laborie (3) a injecté à des tuberculeux du sérum de chien à la dose de 2 à 4 cc., tous les deux à quatre jours. Dans un cas il a observé des démangeaisons au siège des piqûres, dans un autre, il survint au bout de 8 jours de traitement une urticaire qui dura cinq jours et obligea l'interruption du traitement pendant quelque temps...

Tommasoli (4) a injecté du sérum normal d'agneau et de veau

(1) *Bull. de la Soc. de Dermat.*, 9 juillet 1891.

(2) *Id.*

(3) Thèse de Paris, 1892.

(4) *Giornale ital d. mal. ven.* 1894, p. 399.

(4 à 6 cc. tous les 2 jours) à treize syphilitiques et quatre malades atteints d'affections diverses. Il y a eu souvent, le lendemain de l'injection, une plaque rouge au voisinage de la piqure ; un malade a présenté de l'urticaire accompagnée de fièvre et d'état gastrique.

Dans tous ces cas on ne peut incriminer l'action des substances antitoxiques dans la production des éruptions, puisque les sérums injectés provenaient d'animaux sains. Les observations qui suivent sont encore plus concluantes : Bertin et Sevestre, en effet, voulant voir l'action du sérum normal sur les fausses membranes, ont injecté à des enfants du sérum provenant de chevaux non immunisés.

OBSERVATION. — BERTIN, *Gaz. méd. de Nantes*, n° 4, 1895.

G..., âgé de cinq ans, entré à l'hôpital le jeudi 29 novembre.

Cet enfant, d'un tempérament assez vigoureux, est malade depuis neuf jours. Il a présenté tout d'abord les symptômes d'une laryngite simple avec des accès de toux accompagnant une bronchite légère.

Le mercredi soir, 28 novembre, la voix et la toux sont légèrement changées, les symptômes augmentent dans la nuit, l'enfant est amené aux baraquements.

Examen du malade. — Au moment de son entrée, le petit malade n'a pas de gêne respiratoire très sensible, le tirage n'existe pas, les ganglions sous-maxillaires sont un peu engorgés ; l'inspection de la gorge fait voir sur les deux amygdales de petites fausses membranes peu adhérentes, s'enlevant facilement avec la spatule et avec lesquelles les trois tubes de culture sontensemencés.

L'auscultation ne révèle que quelques râles légers de bronchite disséminés dans toute l'étendue de la poitrine.

Examen bactériologique. — Les cultures faites avec les fausses membranes ont prouvé l'existence d'une diphtérie pure : les colonies sont nombreuses et typiques : il existe une grande quantité de ba-

cilles de Lœffler, longs, enlacés, et sans aucune association de microbes étrangers.

Le jeudi soir, 29, la température est de 37°2, l'état général est excellent ; l'enfant est soumis au traitement ordinaire : badigeonnage avec du jus de citron, attouchements avec le collutoire de Gaucher, fumigations d'eucalyptus.

Le vendredi, 30, l'état est le même, mais la voix et la toux sont croupales, alors on fait, à cinq heures du soir, une injection de 20 centimètres cubes de sérum de cheval normal non immunisé. L'injection est très bien supportée sans aucune élévation de température.

Le samedi, 1^{er} décembre, l'enfant est un peu plus assoupi ; la voix reste encore couverte ; la température et le pouls restent dans le même état. Ces symptômes ne durent qu'un jour, et le dimanche l'enfant est revenu à son état ordinaire.

Les jours suivants l'état local s'améliore, et au bout de six jours de la maladie, toute trace de fausses membranes a disparu. La toux seule reste un peu rauque, et quelques râles de bronchite sont aussi perçus.

Le neuvième jour de son séjour dans les baraquements et le septième après l'injection de sérum, l'enfant présente sur la figure, sur la paroi abdominale et la région lombaire, plusieurs plaques d'urticaire ayant environ les dimensions d'une pièce de cinquante centimes. Le soir, l'éruption avait sensiblement diminué et le lendemain elle a complètement disparu. La voix est redevenue normale, mais le soir, l'enfant est de nouveau atteint de démangeaisons très violentes dans la région lombaire. A l'inspection, on trouve sur le dos des plaques énormes d'urticaire formant une ceinture uniforme autour des reins, remontant le long du rachis, et venant en avant former de vastes plaques au-dessus des arcades crurales.

Cette fois, l'éruption est plus considérable que lors de la première poussée ; elle existe également sur les mains. Le lendemain, elle a presque complètement disparu. L'état général et local est excellent et l'enfant sort complètement guéri le 12 décembre 1894.

OBSERVATION. — BERTIN (*Eod. loco*).

Emilie Rouillon, âgée de 19 ans, entre à l'hôpital le 14 décembre 1895.

Cette jeune fille est d'un tempérament peu vigoureux, mais elle n'a pas d'antécédents morbides. Le mercredi, 12 décembre, à son réveil, elle s'aperçut d'un mal de gorge qui la gênait surtout pendant la déglutition : il augmente sensiblement dans la journée. Le soir la fièvre est violente et l'insomnie complète.

Le jeudi, 13, la voix est couverte, elle entre à l'Hôtel-Dieu.

Le vendredi, 14, on constate dans la gorge des dépôts membraneux qui nécessitent son transport immédiat au pavillon d'isolement.

Examen de la malade. — Au moment de son entrée, la voix est couverte, les ganglions sous-maxillaires sont très engorgés, surtout à gauche, où ils sont douloureux ; on trouve des débris membraneux sur l'amygdale gauche ; rien à l'auscultation.

Le soir du 14 décembre, la température est de 38°6 ; les dépôts membraneux ont augmenté de volume et de nombre ; la voix est complètement couverte. On injecte immédiatement 20 centimètres cubes de sérum simple qui sont bien supportés. Dans la nuit du 14 au 15 la malade a eu un accès de toux pendant lequel elle a expectoré une fausse membrane énorme. La fausse membrane rejetée sert à commencer trois tubes de culture.

Examen bactériologique. — Ces tubes ont donné, après 24 heures à l'étuve, des bacilles de Loeffler (longs bacilles), associés à un bacille indéterminé.

Le 16, l'engorgement ganglionnaire a un peu diminué et est moins douloureux ; dans la matinée, la malade rejette encore en toussant une fausse membrane d'un certain volume.

Le 17 et le 18, l'engorgement diminue de plus en plus.

Le 19, la voix est devenue meilleure ; cependant il existe encore des exsudats membraneux assez nombreux sur les amygdales ; la malade commence à s'alimenter.

Le 20 et le 21, la fièvre n'existe plus ; les taches membraneuses sont encore tenaces.

Le 22, la malade va beaucoup mieux ; mais elle éprouve des déman-geaisons, et l'examen fait découvrir une éruption assez considérable d'urticaire sur les mains, aux genoux, au côté, sur le ventre et sur les cuisses.

Cette éruption disparaît le lendemain. Depuis, son état va s'amé- liorant, cependant les taches des amygdales exigent toujours des badigeonnages jusqu'à leur complète disparition qui a lieu le 3 jan- vier, et, le 10, la malade sort complètement guérie.

D'autre part, M. Sevestre a pratiqué des injections de sérum de cheval non immunisé sur des enfants atteints d'angine blan- che reconnue non diphtérique après l'examen bactériologique.

Ces injections ont été faites dans quatre cas, et deux fois on put constater l'apparition d'une éruption consécutive.

OBSERVATION. — SEVESTRE. *Bull. de la Soc. med. des hôp.*,
29 mars 1895 (résumée).

Ch.... Charlotte, 8 ans, entrée le 16 novembre 1894, salle Tribou- let, n° 9.

Maladie actuelle : se plaint de la gorge depuis la veille au matin, difficulté de la respiration et de la déglutition. Douleur des deux oreilles, surtout du côté gauche, sans troubles de l'ouïe.

16 novembre. — Température 39° à son entrée, 4 heures du soir.

Examen. — Quelques râles dans la poitrine ; rougeur de la face, sueurs abondantes, langue saburrale ; rien dans les urines. Ganglions sous-maxillaires bilatéraux très volumineux et douloureux.

Examen de la gorge. — Rougeur diffuse de tout le pharynx, amygdales volumineuses ; quelques points blancs disséminés à droite et à gauche, nullement confluent (aspect d'angine herpétique).

Traitement. — Sulfate de quinine 0,30 centigrammes, lavage avec eau phéniquée à 1/200, calomel 0,50 centigrammes.

17 novembre. — Température 38°2.

Points blancs moins nombreux ; vésicules d'herpès à la commissure labiale droite.

L'ensemencement sur sérum et gélose a donné des staphylocoques

avec quelques bacilles courts en très faible quantité. On fait une injection de 20 centimètres cubes de sérum de cheval non immunisé au-dessous des fausses côtes à gauche (10 h. 1/2).

A 11 heures, température 38°2 ; à 2 heures, 38°6 ; à 5 heures, 38° 6 ; à 8 heures, 38°3 ; à 11 heures 38°6 ; à 2 heures du matin, 38°8 ; à 5 heures du matin, 38°4.

Le soir, rougeur et œdème localisés, très peu intenses, sans adénite correspondante.

18 novembre. — Température 37°8 à 8 heures du matin ; à 11 heures du matin, 37°8 ; à 2 heures du soir, 37°4 ; à 7 heures du soir, 37°2.

Diminution de l'angine, encore quelques points blancs. Rien dans les urines.

Rougeur non douloureuse apparue dans la soirée au niveau de la piqûre sur la largeur de deux paumes de main.

19 novembre. — Température 37°. Même état de la gorge. Rougeur moindre le matin au niveau de la piqûre.

20. — Disparition de tout accident local. Gorge en voie de guérison.

21. — Dans la soirée, large plaque de rougeur (sans démangeaisons) à la partie antérieure de la poitrine, disparition au bout de 3 heures.

22. — Rien sur la peau.

L'enfant guérit sans présenter d'autre accident cutané.

OBSERVATION. — SEVESTRE. *Eod. loco* (résumée).

B... B., onze ans, salle Triboulet, n° 3, entré le 6 novembre 1894 pour une affection cardiaque.

16 novembre. — L'enfant se plaint de la gorge, douleurs de la déglutition, gorge rouge avec points blancs sur les amygdales, engorgement sur gélose et sérum.

Le 17 novembre, même état. Injection de 20 centimètres cubes de sérum de cheval non immunisé à 10 heures du matin. Température à 9 heures, 38°2 ; 11 heures, 38°4 ; 2 heures, 39°4 ; 5 heures, 39° 3 ; 8 heures, 39°2 ; 11 heures, 39°6 ; 2 heures du matin, 39° 4 ; 5 heures, 39°2.

Réponse bactériologique : Streptocoques en longues chaînettes.

18 novembre. — Au niveau de la piqure, rougeur sur une grande paume de main.

Deuxième injection de 20 centimètres du même sérum dans le flanc droit (10 heures du matin). Température à 8 heures, 38° ; 11 heures, 38°6 ; 2 heures, 38°4 ; 5 heures, 39°5 ; 8 heures, 38°8 ; 11 heures, 38°4.

19. — Matin, température 37°9.

Disparition de tout phénomène local au niveau de la première piqure. Au niveau de la seconde, rougeur uniforme sur une large surface.

20. — La rougeur et l'œdème ont augmenté ; rien dans les urines.

22. — Au niveau du flanc droit, très large plaque d'érythème rappelant de tous points les érythèmes infectieux (Pointillé rouge sur fond rouge par plaques confluentes ; en d'autres points, le pointillé se présente sous forme de points en ilots géographiques, comme dans la rougeole).

En avant, cette plaque s'étend des fausses côtes au pli de l'aîne et vient en pointe se perdre vers l'ombilic ; en arrière, elle s'étend sur la fesse, remonte au niveau de la région lombaire sur une hauteur de trois travers de main ; en largeur, elle va presque à la colonne vertébrale dont elle est séparée de deux travers de doigt, vives démangeaisons.

A gauche, plaque analogue et même prurit, la plaque est moins étendue en avant qu'en arrière.

23. — L'éruption continue, mais affaiblie comme ton. Même prurit.

24. — L'éruption est toujours visible à droite et à gauche, cependant elle a beaucoup pâli, sauf en bas, vers le pli de l'aîne où elle a repris une coloration plus intense et s'étend en longueur. Démangeaisons très vives.

25. — L'éruption a presque complètement disparu des deux côtés. Disparition du prurit.

26. — Disparition de l'exanthème. Rien dans les urines. Depuis

cette époque, on ne constate plus aucun accident jusqu'à la sortie qui a lieu le 3 décembre.

Tous ces exanthèmes dus aux injections de sérum normal, sont comparables à ceux qui ont été observés avec les injections de sérum immunisé. Mêmes éruptions scarlatiniformes, rubéoliques et surtout urticariennes, survenant tardivement, et s'accompagnant souvent de fièvre, de troubles gastriques, de douleurs dans les membres. Ces faits démontrent que tous ces accidents sont dus, non pas à l'antitoxine, mais à l'introduction dans l'organisme de l'homme d'un sérum étranger.

Pathogénie.

Si, à l'heure actuelle, on est à peu près unanime à reconnaître que les exanthèmes sont dus au sérum, l'accord est loin d'être fait sur la pathogénie de ces accidents. Celle-ci n'est point encore élucidée, malgré les discussions nombreuses auxquelles elle a donné lieu ; on ne peut que se livrer, à ce sujet, à des hypothèses plus ou moins plausibles. Nous éliminerons tout d'abord l'opinion de Karlinski ; cet auteur attribue les érythèmes à l'acide phénique que Behring ajoute à son sérum pour en assurer la conservation. Cette interprétation est certainement erronée, car le sérum de Behring ne donne pas plus d'érythème que les autres sérums, lesquels ne contiennent pas d'acide phénique. D'après Edson, le sérum engendrerait dans le sang une substance pathogène, laquelle détermine l'éruption. C'est là une hypothèse gratuite qui ne s'appuie sur aucun argument.

Aujourd'hui l'opinion la plus généralement admise (Variot, David Walsch) est que les exanthèmes consécutifs aux injec-

tions de sérum sont dus à l'élimination par la peau de substances renfermées dans le sérum. D'après Walsch, ce serait l'élimination des toxines qui provoquerait une irritation des organes d'excrétion. Il compare les exanthèmes post-sériques à ceux que l'on observe après les injections de tuberculine de Koch. Des irritations du même ordre s'observent parfois du côté du rein et du tube digestif. C'est à l'excrétion des toxines par l'intermédiaire du tube digestif qu'il faudrait rattacher la diarrhée dysentérique que M. Sevestre a, le premier, signalée à la suite des injections de sérum ; dans un cas, une diarrhée très fétide avec selles dysentériques et sanguinolentes survint chez un enfant atteint d'angine diphtérique bénigne, deux jours après l'injection de 15 centimètres cubes de sérum. Cette diarrhée disparut en 48 heures. Dans un autre cas, un enfant qui avait reçu 25 centimètres cubes de sérum pour une diphtérie pure, présenta une diarrhée dysentérique et sanguinolente qui céda rapidement à une médication antiseptique. MM. Moizard et Maranger ont observé des cas analogues chez des enfants atteints de diphtérie et traités par le sérum. D'autre part, dans les intoxications (iode, produits alimentaires corrompus, constipation chronique, etc.), on observe fréquemment des éruptions passagères. Pour Variot, ce seraient les substances albuminoïdes renfermées dans le sérum qui donnent lieu aux exanthèmes. Les recherches entreprises par Rokenham et Klein plaideraient en faveur de cette hypothèse ; ces auteurs ont préparé un sérum desséché dont 1 gramme soluble dans 3 centimètres cubes d'eau, équivaut à 10 centimètres cubes de sérum de Roux. Ce sérum, débarrassé en grande partie des substances protéiques, donne lieu moins fréquemment à des manifestations cutanées ; en effet, ils n'ont observé que 19 éruptions sur 211 in-

jections. Une remarque qui a été faite par beaucoup d'observateurs, c'est que les exanthèmes survenaient par séries et qu'ils étaient très fréquents à certains moments et beaucoup plus rares à d'autres. On doit admettre que ces variations correspondent à des provenances diverses de sérum et qu'il y a lieu d'incriminer les différences individuelles des animaux producteurs. Cependant il est admis que si la toxicité du sérum des équidés est peu considérable relativement à celle du sérum des autres animaux, le sérum du cheval est un de ceux qui provoquent les accidents cutanés les plus fréquents et les plus marqués ; une des raisons qui ont fait choisir le cheval comme source de sérum est, qu'à cause de sa grande taille, on peut, sans crainte, lui soustraire, par saignées successives, une quantité presque indéfinie de sérum. Il n'en est pas de même des bovidés qui se prêtent mal à des saignées répétées.

Quoi qu'il en soit, on doit rapprocher les exanthèmes sérothérapiques de ceux que l'on rencontre dans la plupart des maladies infectieuses, particulièrement dans le choléra, dans la fièvre typhoïde et dans la diphtérie. Queyrat et Broca ont les premiers montré l'origine infectieuse de ces dermatoses accompagnées de douleurs articulaires, en étudiant les exanthèmes du choléra ; ils ont invoqué le coli-bacille et le bacille virgule. On a rattaché également au coli-bacille les exanthèmes précoces et tardifs de la fièvre typhoïde. Mussy considère le streptocoque comme l'agent des érythèmes infectieux des diphtéries toxiques. L'étude de ces faits nous conduit à cette conclusion que ces érythèmes infectieux et les éruptions sériques présentent des caractères identiques. Aussi M. Sevestre a-t-il soutenu cette opinion que la plupart des accidents post-sérothérapiques étaient causés par le streptocoque.

Dans un important mémoire à la Société médicale des hôpitaux, il divise les phénomènes post-sériques en trois catégories, suivant l'époque à laquelle ils se produisent : les phénomènes immédiats, précoces ou tardifs.

Dans les phénomènes *immédiats*, il range l'élévation thermique et les modifications du pouls qui suivent immédiatement l'injection. Les phénomènes *précoces* surviennent vers le quatrième, cinquième ou sixième jour et se manifestent par une éruption le plus souvent urticarienne, ordinairement assez fugace, mais sujette à disparaître. Il considère ces phénomènes comme produits par le sérum lui-même, indépendamment des substances toxiques qu'il contient.

Enfin il désigne, sous le nom de *tardifs*, une série d'accidents survenant vers le treizième ou le quatorzième jour après l'injection et qui, dans leurs traits essentiels, revêtent l'aspect suivant :

Au début, on note souvent une élévation thermique et des vomissements ; puis, bientôt, surviennent des douleurs articulaires plus ou moins intenses atteignant successivement les diverses articulations ; une éruption apparaît en même temps, qui revêt des aspects variables, tantôt ressemblant à l'éruption morbillieuse, tantôt à l'éruption de la scarlatine. Quelquefois on note de l'albumine, ou plutôt la réapparition d'une albuminurie qui avait existé au début de la maladie, puis disparu. Au bout de quelques jours les phénomènes s'amendent progressivement et ne tardent guère à disparaître, en laissant seulement à leur suite un certain degré d'affaiblissement qui n'est cependant pas toujours en rapport avec l'intensité des phénomènes observés.

M. Sevestre se demande si l'on doit attribuer ces accidents au sérum. Se basant sur cinq observations personnelles, sur une

observation de Caron de la Carrière et sur une autre de MM. Milon et Leroux, il élimine successivement comme causes des accidents, l'angine et le sérum. D'autre part, comme dans tous les cas où les phénomènes ont présenté un caractère de gravité, on a toujours trouvé le *streptocoque*, et, qui plus est, un streptocoque très virulent, c'est ce dernier qu'il considère comme la cause des accidents.

M. Netter ne croit pas qu'il s'agisse d'accidents dus au streptocoque, ou plutôt il estime que rien ne le prouve. En effet, l'apparition de ces accidents au cours de la pleurésie à pneumocoques et de la tuberculose pulmonaire traitées par la sérothérapie, n'est pas favorable à la thèse que défend M. Sevestre, et comme le streptocoque existe dans la bouche de la plupart, sinon de tous les sujets, la présence de streptocoques virulents dans ses observations ne paraît pas démonstrative.

M. Le Gendre, se basant sur une observation qui lui est personnelle et sur une autre observation publiée par M. Thibierge, va à l'encontre de l'interprétation admise par M. Sevestre sur le rôle joué par le streptocoque dans la genèse des accidents post-sérothérapiques. Dans son cas, pendant toute la période antérieure à l'apparition des accidents, les examens réitérés du mucus pharyngien n'ont pas décelé ce microbe, et sa présence n'a été signalée qu'après, sous la forme d'un streptocoque saprophyte non virulent. De même, dans le cas de M. Thibierge, il n'y avait pas de streptocoque, mais seulement des staphylocoques associés au bacille de Lœffler.

M. Variot fait des réserves sur l'interprétation proposée par M. Sevestre pour expliquer les accidents tardifs du sérum, et il admet l'hypothèse que nous avons développée plus haut, à savoir que les substances albuminoïdes du sérum injectées sous

la peau, ne s'éliminent pas par les urines, mais que ces substances protéiques se transforment, se dédoublent et que ce sont vraisemblablement, ces produits de dédoublement des matières albuminoïdes qui, après une période de temps assez fixe, détermineraient les troubles divers de l'intoxication sérique. L'auteur fait remarquer que cette hypothèse n'est pas étayée par des expériences directes, mais qu'elle est conforme à ce que nous savons des modifications très complexes des matières albuminoïdes introduites artificiellement dans l'organisme.

M. Hutinel admet la gravité dans certains cas des accidents post-sérothérapiques tardifs ; il n'est pas éloigné de se ranger à l'opinion soutenue par M. Sevestre sur la pathogénie de ces accidents ; il croit toutefois devoir faire quelques réserves sur les raisons qui ont dicté ses conclusions. Il ne nie pas que les accidents tardifs qui se produisent à la suite des injections de sérum de Roux ne soient dus à des infections streptococciques. Les analogies que présentent ces accidents avec ceux des angines à streptocoques, rendent la chose vraisemblable, mais il fait remarquer que, ni les examens directs du mucus de la gorge, ni les analyses du sang, ni les autopsies n'ont établi le fait.

Comme on le voit, la pathogénie de ces accidents est encore très discutée, et demande de nouvelles recherches pour être élucidée. Si cette question laisse encore un doute, c'est parce que les observations publiées sont le plus souvent incomplètes, souvent l'examen bactériologique n'a pas été fait, ou bien on s'est contenté de faire un diagnostic approximatif après l'examen sur lamelles. Dans d'autres cas suivis de mort, on n'a pas eu les résultats de l'autopsie. Aussi, croyons-nous utile de reproduire ici le questionnaire que MM. Sevestre, Gaucher et Chantemesse,

composant une Commission, avaient préparé pour faire une enquête auprès de tous les médecins de France :

- 1° Age du malade.
- 2° Quel jour a-t-on constaté le premier malaise ?
- 3° Quel jour le médecin a-t-il été appelé ?
- 4° Quel était à ce moment l'état de la gorge ?
- 5° Quel était l'état des ganglions du cou ?
- 6° Y a-t-il eu invasion du larynx, et à quelle date ?
- 7° A-t-on pratiqué le tubage ou la trachéotomie, et à quelle date ?
- 8° Y avait-il de l'albumine dans l'urine avant l'injection du sérum ? Indiquer les dates de l'examen de l'urine.
- 9° L'examen bactériologique a-t-il été fait, à quelle date, et par qui ?
- 10° Résultats de l'examen ; y avait-il des associations microbiennes ?
- 11° Y a-t-il eu un traitement antérieur aux injections de sérum, et lequel ?
- 12° Quel jour a été injecté le sérum, à quelle dose, et de quel laboratoire provenait-il ?
- 13° L'injection de sérum a-t-elle été suivie d'une éruption, laquelle et à quelle date ?
- 14° A-t-elle été suivie de phénomènes articulaires, de fièvre d'albuminurie, de gonflements ganglionnaires ?
- 15° A-t-on constaté d'autres phénomènes (diminution de l'urine, anurie, état comateux, délire, œdème, etc.) ?
- 16° Quel était l'état du tube digestif ; vomissements, diarrhée, constipation ?
- 17° Y a-t-il eu des complications pulmonaires ?
- 18° Y a-t-il eu des paralysies, et à quelle date ?

19° Dans les cas d'accidents graves, a-t-on fait l'examen bactériologique du sang, de l'urine, du pus des abcès, s'il y en a eu ?

20° Résultats macroscopiques de l'autopsie et résultats microscopiques et bactériologiques de l'examen du sang et des organes : reins, rate, ganglions, cerveau, etc.

21° Statistique personnelle des cas traités par le sérum.

CHAPITRE III

Modifications du sang.

L'étude des modifications du sang sous l'influence de la pénétration dans l'organisme du sérum antidiphtérique constitue une question importante au point de vue des diverses hypothèses qui ont été faites sur la phagocytose et qui ont donné lieu dans ces derniers temps à un nombre considérable de travaux.

Mais il convient tout d'abord d'étudier les modifications que la diphtérie produit dans le sang des diphtériques. Ces modifications ont surtout été étudiées relativement à la leucocytose. C'est Bouchut le premier en 1868 qui les signala ; il constata dans ces cas une augmentation considérable du nombre des leucocytes. En 1877, en collaboration avec Dubrisay, il publia une analyse du sang de 23 enfants atteints de diphtérie, analyse qui fut faite tous les jours pendant toute la durée de l'affection. De ces recherches, il tira cette notion, qui, pour lui, semblait acquise, que toutes les fois qu'on ne constate pas d'augmentation considérable du nombre des leucocytes, la diphtérie revêt un processus local et se termine favorablement ; quand au contraire le processus, de localisé qu'il était au début se généralise, la leucocytose se trouve considérablement augmentée, le malaise se termine fatalement ; en un mot l'hyperleucocytose est proportionnée à la toxémie. Cette conclusion, grosse d'importance, ne tarda pas à être battue en brèche. Pee trouva que la leucocytose était moins prononcée dans la diphtérie que dans les amygda-

lites aiguës. Rieder, se basant sur ses observations personnelles, considère l'examen du sang comme sans valeur dans le diagnostic de la diphtérie d'avec l'angine bénigne. D'autres observations, conclut-il, sont nécessaires pour démontrer l'exactitude de la proposition soutenue par Bouchut. Récemment Gabritschewisky (1) a repris cette étude. Ses observations cliniques lui laissent croire que la leucocytose de la diphtérie suit une marche particulière qui la distingue de la leucocytose de beaucoup d'autres maladies infectieuses, comme la pneumonie, par exemple. Le progrès de la leucocytose dans la diphtérie est d'un mauvais pronostic, et l'auteur conclut que l'analyse du sang peut donner d'utiles indications.

Les recherches de ces divers auteurs nous montrent qu'il existe une relation entre la leucocytose et les caractères cliniques de la diphtérie, mais récemment cette question a donné lieu à d'intéressantes recherches entreprises par Ewing et publiées dans un important mémoire du *New-York medical journal* (1895). Il a suivi les modifications du sang dans 53 cas de diphtérie. Dans tous les cas graves il a constaté une augmentation prononcée du nombre des leucocytes au moment de l'admission à l'hôpital. Les variations de la leucocytose correspondent souvent avec la marche de la fièvre. Cette relation cependant existe seulement durant les premiers jours de la maladie. Dans onze cas où il a trouvé le streptocoque et le bacille de Lœffler dans les cultures, il n'a pas constaté d'influence marquée. Dans dix cas, une pneumonie survint comme complication ; quand la lésion pulmonaire était rapidement fatale, cette complication causa une augmentation rapide de la leucocytose,

(1) GABRITSCHESKY, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1895.

mais quand la terminaison était reportée à une plus ou moins longue échéance l'augmentation des leucocytes était moins considérable. Les complications rénales de la diphtérie ne semblent pas avoir d'action sur les leucocytes. Dans deux cas une leucocytose considérable persista après l'absence complète de fièvre et la disparition des bacilles. Dans aucun cas, d'après cet auteur, il ne fut possible d'attacher de valeur pronostique à la simple numération de globules à aucune période de l'affection.

Telles sont les modifications des globules blancs que l'on constate chez les diphtériques avant le traitement ; celles des globules rouges et du sérum n'ont pas été étudiées.

Voyons maintenant l'influence que le sérum antitoxique a sur la leucocytose diphtérique. Si l'on se reporte aux observations de Ewing, on constate que l'injection d'antitoxine produit, dans presque tous les cas, des effets marqués et immédiats sur les leucocytes. Dans 18 observations où le nombre des leucocytes a été évalué avant et après les injections, on a constaté dans 15 cas une diminution considérable des globules plus marquée vingt-cinq à quarante minutes après l'injection. Dans les cas où cet abaissement quantitatif ne fut pas rencontré, il s'agissait de formes rapidement mortelles.

La durée de cette période d'hypoleucocytose n'a pas été déterminée chez des lapins infectés, mais Ewing a cherché à la déterminer chez des lapins normaux recevant une proportion de sérum en rapport avec leur poids. L'hypoleucocytose se montra comme ayant une durée de 24 et même de 48 heures. L'examen des préparations sèches faites avant et après les injections montra que la diminution des leucocytes portait principalement sur les formes uninucléaires et multinucléaires pre-

nant faiblement les matières colorantes ; on ne la constatait pas, au contraire, dans les formes ordinaires des cellules polynucléées. Notons cependant que les cellules à noyaux multiples furent trouvées très nettement augmentées de volume quoique diminuées en nombre. Suivant Lowit, dans l'hypoleucocytose produite par la chaleur et le froid, les leucocytes mononuclés sont diminués de volume, tandis que les cellules à noyaux multiples présentent une augmentation dans leurs dimensions. Le shock, au contraire, diminue le volume des formes à plusieurs noyaux. Il ne semble pas probable que la diminution des leucocytes observée après les injections de sérum puisse être attribuée à aucun de ces facteurs, ni le shock, ni les modifications thermiques ne peuvent être considérées comme une cause suffisante pour affecter le sang. Dans les expériences d'Ewing, deux centimètres cubes de sérum normal de mouton furent injectés par la voie sous-cutanée chez des lapins sains sans affecter le sang d'une façon notable. Des injections furent répétées avec le même sérum traité au préalable par le camphre solide ; ce dernier agent ne put être mis en cause, car son adjonction au sérum ne se manifesta par aucun effet appréciable sur le sang. D'autre part, l'injection de la même quantité de sérum antitoxique à des lapins normaux réduisit les leucocytes dans des proportions identiques, et la réduction était d'autant plus prononcée que la quantité de sérum injecté était plus considérable. De cette série d'expériences, il est donc logique de conclure que l'hypoleucocytose à la suite de l'injection d'antitoxine n'a pour cause ni le shock, ni les modifications thermiques, ni le camphre dissous dans le sérum, mais le sérum antitoxique lui-même.

Ewing a cherché la signification de cette réduction des leuco-

cytes qui suit l'injection d'antitoxine. Déjà Israël, Cantacuzène et d'autres avaient observé que l'afflux local des leucocytes après l'injection intra-péritonéale du bacille du choléra est plus grande chez les animaux traités par le sérum préventif que chez ceux qui n'ont pas reçu ce traitement. Peut-être ce fait peut-il offrir une explication de l'hypoleucocytose observée après l'injection d'antitoxine diphtérique. Si le sérum accélère la chute des fausses membranes et empêche l'absorption septique, comme l'établissent les résultats de la clinique, il arrive à ce résultat en déterminant une augmentation des leucocytes au niveau du point infecté. Cet afflux leucocytaire du côté de la lésion se manifeste une demi-heure après l'injection de sérum ; on ne peut le mettre en évidence que par la numération des leucocytes au niveau de l'exsudat, ou plutôt dans le tissu enflammé avant et après les injections.

Un dernier facteur, qui peut encore entrer en ligne de compte dans les changements du sang consécutifs aux injections d'antitoxine reste à considérer. Beaucoup d'histologistes soutiennent cette opinion que tous les leucocytes sont des formes dérivées d'une seule et même série. Comme l'antitoxine augmente la proportion des formes multinucléées, tandis qu'elle diminue les formes uninucléées, il est possible que quelques-unes des cellules uninucléées soient rapidement transformées en leucocytes à plusieurs noyaux, cette transformation aurait ainsi pour résultat d'augmenter le pouvoir phagocytaire du sang. La durée du temps que nécessite cette transformation n'est pas une objection à cette hypothèse, car la production de leucocytes multinucléés est excessivement rapide dans la leucocytose expérimentale.

En conséquence, conclut Eving, les faits favorisent cette

croyance que l'hypoleucocytose produite par l'antitoxine est due à une action chimiotaxique négative, résidant dans le principe immunisant contenu dans le sérum.

Dans l'hypoleucocytose produite expérimentalement sous l'influence d'injections d'agents chimiques, on a trouvé les leucocytes dans les capillaires viscéraux et y déterminant souvent des thromboses. Mais de grandes injections sont nécessaires pour produire de telles lésions et les petites doses comparables aux injections d'antitoxine causent de si petits changements dans le nombre des leucocytes dans les capillaires que l'examen le plus soigné ne peut révéler une modification leucocytaire. L'hypoleucocytose, sous l'influence de l'antitoxine, atteint dans certains cas de telles proportions, qu'elle peut devenir inquiétante. C'est ainsi qu'Ewing l'a trouvée égale à dix mille ou quinze mille leucocytes par millimètre cube ; il se demande si, dans certains cas où les malades sont morts dans un bref délai, ou au bout de quelques jours en présentant ces modifications du sang, il n'y aurait pas eu lieu de ne pas injecter des doses considérables d'antitoxine. Mais avec des doses petites et surtout répétées, on peut injecter la quantité de sérum nécessaire sans produire une diminution de leucocytes si considérable.

Outre la réduction du nombre total des leucocytes et l'augmentation des formes multinucléaires, Ewing a constaté une autre action de l'antitoxine aussi évidente que les deux modifications précédentes : l'antitoxine influerait d'une manière frappante sur le pouvoir colorant des leucocytes. Dans quelques cas, l'augmentation de ce pouvoir colorant pouvait être observée trente minutes après l'injection, mais ces cas peuvent être mis en doute, parce que l'intubation était pratiquée en même

temps. Mais des expériences sur les lapins sont plus concluantes. L'auteur après avoir diminué en partie le pouvoir colorant des leucocytes par des injections répétées de culture diphtérique a constaté, presque aussitôt l'injection d'antitoxine, une augmentation incontestable du pouvoir colorant des globules blancs. Ces expériences ont été pratiquées sur 4 lapins. En voulant rechercher ces modifications chez les enfants diphtériques, il est arrivé à ce fait intéressant que sur 5 enfants, chez lesquels le pouvoir colorant des leucocytes ne se modifiait pas après l'injection de sérum, tous moururent. Dans tous les cas de diphtérie clinique ou expérimentale où l'examen du sang a été pratiqué à ce point de vue, on a toujours trouvé, dans les cas favorables, une augmentation du pouvoir colorant des leucocytes à la suite de l'injection de sérum ; dans les cas fatals au contraire, cette modification ne se produisait pas et, après l'injection de sérum, on constatait au contraire une diminution croissante dans le pouvoir colorant des globules blancs.

D'autres auteurs qu'Ewing se sont occupés de cette question. Chapin, à la suite d'injections de sérum à des animaux et particulièrement aux lapins et aux cobayes, est arrivé aux mêmes résultats. Kossorotoff a trouvé dans le sang beaucoup de formes crénelées et une leucocytose marquée après les injections de sérum antitoxique chez les lapins. Schlesinger a examiné le sang de 24 enfants diphtériques avant qu'on leur ait fait l'injection de sérum : chez 21 il trouva une hyperleucocytose manifeste dont le degré variait entre $1/71^e$ et $1/275^e$. Cette leucocytose n'était en rapport ni avec l'âge de l'enfant, ni avec l'élévation de la température qu'il présentait au moment de l'examen ; l'influence de l'injection de sérum se manifeste d'abord par une diminution de l'hyperleucocytose, suivie au bout de quelque

temps d'une augmentation du nombre des leucocytes, sans que toutefois cette hyperleucocytose secondaire arrive à atteindre le même degré que l'hyperleucocytose devant l'injection.

Ces modifications du sang consécutives aux injections de sérum doivent-elles être attribuées au sérum lui-même ou à l'antitoxine ou à l'un et à l'autre de ces deux facteurs ? — On sait en effet que le sérum d'un animal est toxique pour un animal d'une autre espèce. Hayem, dans son livre *du Sang* a étudié les résultats de l'injection de sérum de bœuf chez le chien ; il met en évidence la variabilité de ces résultats, non seulement sous l'influence de la dose et des qualités du sérum, mais aussi sous celle des conditions individuelles ; il remarque que certains animaux sont à peine impressionnés, tandis que d'autres sont rendus malades pour un temps limité, et que quelques-uns succombent à une affection hémorrhagique nettement caractérisée. Après l'injection il survient, un état d'accablement extrême, l'animal devient triste et plaintif, il va se coucher dans un coin, se traîne péniblement et reste peu volontiers sur ses pattes. Dans presque tous les cas, il y a des efforts de vomissement, des nausées, un refus des aliments les plus attrayants, et, dans la moitié des cas environ, des vomissements qui surviennent immédiatement ou au bout de quelques minutes seulement ; les matières vomies sont, le plus habituellement, alimentaires ou glaireuses, parfois sanglantes ; en général les vomissements sont peu abondants et passagers ; le phénomène le plus constant consiste dans une diarrhée qui se montre presque toujours dès la fin de l'injection. Les premières défécations sont peu abondantes et contiennent quelques matières fécales, mais bientôt les garde-robes sont insignifiantes, entièrement muqueuses et pres-

que toujours un peu sanguinolentes ; l'animal paraît avoir des coliques fréquentes et il éprouve un ténesme plus ou moins persistant. En même temps les urines sont habituellement supprimées, quatre fois seulement sur douze cas mortels, Hayem a pu obtenir avant la mort de l'animal une quantité d'urine plus ou moins abondante, et trois fois sur ces quatre cas, cette urine de coloration normale contenait une certaine quantité d'albumine.

Relativement à la température, elle n'a été relevée régulièrement que pendant les premières heures qui ont suivi l'opération, elle a été en général abaissée de 1 ou 2 degrés, plus rarement elle s'est élevée de quelques dixièmes de degrés, excepté chez les animaux qui, ayant reçu une quantité trop faible de sérum pour être frappés à mort, ont survécu à l'injection. Dans cette dernière circonstance, l'opération a toujours été suivie d'un léger mouvement fébrile. La suppression des urines paraît avoir été une des principales causes de la mort dans la plupart des observations ; les lésions cadavériques consistent toujours en infarctus hémorrhagiques plus ou moins nombreux, au niveau du tube digestif le plus constamment, puis du péritoine viscéral, du péricarde ; la rate est tuméfiée et présente de petits foyers hémorrhagiques ; les reins sont congestionnés ; le foie, de même que les reins, est gorgé de sang. Les globules rouges sont rendus visqueux et concrétés ; ils sont en partie dissous et dans les préparations on trouve au bout d'un certain temps des cristaux d'hémoglobine. Hayem invoque comme cause de la mort le pouvoir coagulant du sérum et il indique trois variétés de coagulation : 1^o les caillots par stases qui se forment dans les points où la circulation sanguine est arrêtée, 2^o la précipitation granuleuse, 3^o la coagulation en masse, occupant le cœur droit et les vaisseaux y attenants.

Kœhler, Naunyn admettaient que le sang hétérogène produit des coagulations grâce au ferment de la fibrine mise en liberté, Piannirtzi, Albertoni, Landois, Hueter insistèrent sur l'oblitération des capillaires provoquée par des globules altérés ; ils étudièrent ainsi, à côté du pouvoir coagulant du sérum, son pouvoir globulicide. Landois a montré que l'on pouvait constater non seulement une destruction des globules sanguins, mais encore des hémorrhagies multiples et de l'hémoglobinurie. Ziemsen a observé les mêmes phénomènes en injectant le sérum non dans les veines, comme les auteurs précédents, mais dans le tissu cellulaire sous-cutané. Ces expériences ont été reprises par Daremberg en France et Büchner en Allemagne : ils ont surtout étudié le pouvoir globulicide du sérum, ils ont reconnu que lorsqu'on introduit des globules sanguins d'un animal dans le sérum provenant d'une autre espèce, les hématies se déforment rapidement et au bout de quelques minutes se dissolvent d'une manière complète. Ce phénomène s'observe aussi bien dans le sang circulant d'un animal qu'*in vitro*.

Roger (1) détermine la toxicité du sang de chien pour le lapin ; il l'évalue à 24-26 centimètres cubes par kilog pour le sang de l'artère fémorale, à la dose moyenne de 10 pour le sang de la veine porte, et à celle de 23 pour celui des veines sus-hépatiques.

Rummo et Bordoni (2) ont repris plus récemment l'étude de cette question, en pratiquant des injections intra-veineuses chez le lapin ; ils ont trouvé les toxicités suivantes pour 1 kilog d'animal.

(1) ROGER, *Action du foie sur les poisons*. Thèse de Paris, 1837, p. 97.

(2) Tossicità del siero di sanguine, *La Riforma medica*, Ott. 1889.

Homme . . .	10 cent. cubes.	Veau	13 cent. cubes.
Bœuf . . .	8 —	Poulet . . .	20 —
Brebis. . .	12 —	Anguille . .	0 cc. 05.

D'autre part, Massion trouve 10 centimètres cubes pour le sérum humain, Leclainche et Rémond donnent 23 centimètres cubes et Charrin 27. MM. Roger et Cadiot ont constaté un fait intéressant et qui mérite d'être noté. Ils ont trouvé que le sérum de cheval n'est pas toxique pour le lapin : ils ont pu injecter 40 et 45 centimètres cubes par kilog, sans produire aucun trouble ; ces expériences montrent que le pouvoir toxique des équidés est très peu considérable et justifient pleinement le choix que M. Roux a fait du cheval comme source du sérum antidiph-térique.

Mairet et Bosc, dans une série de communications à la Société de Biologie dans le courant de l'année 1894 ont également étudié la toxicité du sérum. D'après eux le degré de toxicité du sang de l'homme oscille entre 12 cc. 1/2 et 18 centimètres cubes, c'est-à-dire 15 centimètres cubes en moyenne ; aux doses inférieures à 12 centimètres cubes, le sérum peut ne pas tuer immédiatement l'animal, cette toxicité est plus grande que celle du sang de chien. Voici les divers phénomènes qu'ils ont observés au cours de leurs intoxications sur les lapins. La respiration s'accroît généralement au début, mais à partir de 10, 15, 20 centimètres cubes, elle se ralentit, devient difficile, profonde, saccadée, puis des pauses apparaissent, avec parfois des alternatives de fréquence et de ralentissement, enfin elle s'arrête, et la mort arrive. Comme la respiration, les battements du cœur s'accroissent, et d'une manière très considérable, dès les premiers centimètres cubes injectés, ils peuvent ainsi rester rapides et sans irrégularités pendant toute la durée de l'injection. D'autres

fois cependant, sur la fin, le cœur se ralentit, les battements tombent, par exemple de 250 à 120, s'affaiblissent et sont irréguliers. Le tube digestif n'offre rien de particulier ; quant aux mictions, elles peuvent manquer, c'est lorsque la mort suit immédiatement l'injection, lorsque au contraire la mort n'est pas immédiate, il y a mictions et mictions hémorragiques. Du côté du système nerveux pendant l'injection des 25 à 20 premiers centimètres cubes injectés, on ne constate rien de particulier. A ce moment apparaît de l'affaissement, précédé ou non d'inquiétude. Cet affaissement se produit assez brusquement, augmente rapidement et peut arriver jusqu'à la résolution complète avec parésie des membres antérieurs, brusquement, au milieu de cet affaissement se produisent des phénomènes convulsifs qui précèdent la mort. Les attaques convulsives sont plus ou moins intenses, parfois légères et incomplètes, d'autres fois violentes et complètes avec mouvements toniques et cloniques.

A l'autopsie, on constate des points hémorragiques à la surface des viscères qui sont congestionnés ; dans quelques cas, la vessie renferme des urines hématuriques ; on constate une thrombose de l'artère pulmonaire et une dilatation concomitante du cœur droit, si bien que les auteurs se rattachent à l'hypothèse d'Hayem et admettent que le sérum tue par un processus de coagulation.

Quand les doses ne sont pas mortelles, on obtient du côté des diverses fonctions des symptômes de même ordre que ceux que produisent les doses mortelles, seulement, au lieu de trouver de l'hématurie, on constate de l'albuminurie passagère. De plus, c'est surtout dans ces cas où la dose injectée a été faible que les auteurs se sont attachés à étudier la marche de la température. Celle-ci a toujours été trouvée augmentée, cette aug-

mentation est rapide, peut atteindre de 5 dixièmes de degré à 1 degré et demi. Elle persiste pendant plusieurs heures après l'injection ; quelquefois elle s'est élevée à 39°, 40°5 ; dans un cas, elle a été trouvée de 39°4 (lapin).

Mairet et Bosc ont encore expérimenté l'action du sérum normal de chien sur les lapins. Ils ont trouvé que la quantité nécessaire pour tuer 1 kilogramme de lapin variait entre 17 et 27 centimètres cubes ; il y a donc là une grande différence de toxicité ; cependant les lapins étaient choisis de même poids. Dans tous les cas, les phénomènes produits ont été les mêmes, myosis, respiration accélérée, puis diminuée ensuite ; circulation, dès le début de l'injection, augmentée de fréquence et d'énergie, tout en restant régulière. Ces caractères persistèrent dans la grande majorité des cas, jusqu'au moment de la mort. Pas de mictions, pas de troubles du côté du tube digestif ; la température augmente dans les premiers temps de l'injection pour s'abaisser considérablement quand la mort arrive. Ainsi, chez un lapin, où la température normale était de 38°4, elle s'élève progressivement à 38°8, 39°5, puis redescend à 38°8, 37°8. Du côté du système nerveux, dans les premiers temps de l'injection, les lapins ne présentent rien de particulier ; puis, après un moment plus ou moins éloigné du début, apparaît de l'affaiblissement qui peut aller jusqu'à la résolution complète. Au milieu de cet état se produisent des mouvements convulsifs qui précèdent la mort. A l'autopsie, on constate les mêmes lésions qui ont été signalées plus haut, c'est-à-dire des congestions viscérales multiples, de l'urine hématurique dans la vessie, et la présence de caillots dans les artères pulmonaires. Dans un cas où il n'avait été injecté que 8 centimètres cubes de sérum, et où la mort n'avait pas eu lieu, on trouva de l'hyperthermie per-

sistant encore 2 heures après l'injection, et du côté de la respiration et de la circulation, les modifications ressemblant à celles décrites précédemment, mais atténuées.

L'ensemble de ces accidents peut être mis sur le compte du pouvoir coagulant du sérum : or le sérum chauffé a perdu son pouvoir coagulant, et pourtant il a conservé la plus grande partie de sa toxicité. De même, si l'on ajoute à 50 cc. de sérum de chien 5 centigrammes de chlorure de sodium et 1 gramme de sulfate de soude, on abolit son action coagulante, néanmoins le liquide est encore toxique à la dose de 25 centimètres cubes par kilogramme d'animal.

Mairot et Bosc concluent de ces faits que le sérum est vraiment toxique ; ses effets ne sont pas dus aux substances minérales, car les cendres sont inoffensives comme l'a montré Albertoni, ni aux matières cristalloïdes, car le liquide qui passe à travers la membrane du dialyseur n'a pas d'action notable, ils doivent être attribués aux matières albuminoïdes que l'alcool précipite.

L'étude du sérum normal nous montre qu'il est doué d'un pouvoir globulicide, d'un pouvoir coagulant et d'un pouvoir toxique. On s'explique donc que le sérum antidiphthérique agisse sur le sang, non seulement par l'antitoxine qu'il contient, mais encore par le sérum lui-même, véhicule de la substance thérapeutique. Pour démontrer ce fait, Ewing entreprit les expériences suivantes ; il injectait des séries de trois lapins en comptant le nombre des leucocytes avant l'injection et trente minutes après l'injection.

Chez les lapins de la première série auxquels il a injecté 2 cc. 1/2 de sérum normal de mouton, il a trouvé :

	<i>Avant l'injection.</i>	<i>Après l'injection.</i>
N° 1	12.750	10.250
» 2	12.250	13.500
» 3	11.000	9.750

Chez les lapins de la seconde série auxquels il a injecté 2 cc. 1/2 du même sérum avec adjonction de camphre, il a trouvé :

	<i>Avant l'injection.</i>	<i>Après l'injection.</i>
N° 1	10.500	9.750
» 2	12.250	11.250
» 3	11.000	10.500

Dans ces deux séries, on trouve donc une légère diminution du nombre des leucocytes après l'injection. Cette hypoleucocytose devient beaucoup plus considérable après l'injection de 2 cc. 1/2 de sérum de Behring :

	<i>Avant l'injection.</i>	<i>Après l'injection.</i>
N° 1	9.500	5.000
» 2	12.500	7.400
» 3	12.000	9.400
» 4	10.400	7.400

Nous rattacherons à ces modifications du sang produites par le sérum antidiphthérique un effet curieux se manifestant sur les fonctions menstruelles et qui a été signalé par M. Léon d'Astros (de Marseille) dans sa note lue à la Société médicale des hôpitaux du mois d'avril 1895.

Il a eu plusieurs jeunes filles ou jeunes femmes à traiter par la sérumthérapie et il a été à même d'observer des faits intéressants en assez grand nombre pour pouvoir en tirer certaines conclusions. Presque constamment, dit-il, l'injection de sérum est suivie à assez brève échéance de l'apparition des rè-

gles, ou du moins d'une hémorrhagie utérine qui en présente les caractères.

Dans un premier cas, il s'agit d'une femme qui, après avoir présenté de l'angine, entre à l'hôpital avec des symptômes graves de diphtérie trachéo-bronchique ; suffocation, rejet de fausses membranes, etc. Elle reçut, du 25 au 30 janvier, 50 centimètres cubes de sérum ; les règles apparurent le 5 février, en avance de dix jours, en même temps qu'une éruption érythémateuse, mais elles ne durèrent que deux jours.

Dans un autre cas, une femme de vingt-neuf ans entre à l'hôpital atteinte d'une angine diagnostiquée diphtérique bactériologiquement. Elle reçoit, le 27 février, une injection de 20 centimètres cubes et, le 28 au soir, une seconde injection de 15 centimètres cubes ; le lendemain, 1^{er} mars, les règles apparaissent, en même temps que se montrent sur différents points du corps des plaques d'érythème. Or, cette femme avait eu ses règles le 13 février, et n'attendait les suivantes que le 13 mars. La menstruation fut donc avancée d'une dizaine de jours.

M. d'Astros a observé en ville des faits analogues.

Une jeune fille de 16 ans, réglée depuis 2 ans environ, atteinte de diphtérie ainsi que deux de ses frères, reçut une injection de sérum qui coïncida à peu près avec l'époque menstruelle. Les règles apparurent deux jours après l'injection, la perte se montra sensiblement plus abondante que d'habitude.

Une jeune fille reçoit une injection de sérum de 20 centimètres cubes pour une angine diphtérique grave le 20 janvier ; le lendemain, 21, au soir, une seconde injection. Les règles apparaissent ce jour-là même avec dix jours d'avance et durent deux jours. La malade s'améliore, lorsqu'une nouvelle poussée de diphtérie nécessite, le 28 et le 29 janvier, deux nouvelles

injections de 20 centimètres cubes. Le 30, en même temps qu'une éruption rubéoliforme abondante et très prurigineuse, apparaît une nouvelle hémorrhagie utérine qui dure cette fois 6 jours. La malade guérit et présente des règles normales le 4 mars.

Une jeune fille de 16 ans, Mlle G.... est atteinte d'une angine pseudo-membraneuse que l'examen bactériologique démontre le lendemain relever du streptocoque ; mais, dès le premier jour, l'affection paraissant grave, on donne une dose de 20 cc. de sérum qui d'ailleurs ne fut pas répétée. L'injection est faite le 13 février, au soir, les règles reparaissent dans la journée du lendemain 14 et durent trois à quatre jours. Or, cette jeune fille avait eu ses règles précédentes le 25 janvier et, habituellement très bien réglée, n'attendait les suivantes que le 24 février. Celles-ci furent donc devancées d'une dizaine de jours. Nouvelles règles le 8 mars.

Le fait suivant est des plus curieux. Il s'agit encore d'une jeune fille de 29 ans, Mlle D..., très nerveuse, dit sa mère, atteinte d'une angine pseudo-membraneuse qui débute le 27 février ; il ne s'agissait point non plus de diphtérie, l'examen bactériologique ne fit constater que du streptocoque ; les fausses membranes persistèrent néanmoins jusqu'au 6 mars. Une injection de 20 centimètres cubes qui, le diagnostic fait, ne fut pas répétée, fut pratiquée le 1^{er} mars, à 10 heures du matin. Les règles apparaissent le 2 à 3 heures de la nuit, en avance de six jours au moins, car elles n'étaient attendues que le 8 du même mois. Ce qu'il y a de très particulier ici, c'est que Mlle D..., périodiquement réglée tous les vingt-huit jours, souffrait depuis six ans de coliques utérines excessivement violentes à chaque époque menstruelle, assez fortes pour que sa mère put les com-

parer à des douleurs d'accouchement. Or les règles ainsi avancées par l'action du sérum, apparurent sans douleur aucune et durèrent du 2 au 6 mars aussi normales que possible. Fait à noter, elles coïncidèrent encore avec un léger érythème siégeant aux plis du coude et au genou. Le 11 mars, les règles reparurent sans douleur, et ne durèrent que 36 heures.

Dans un seul cas, l'injection de sérum ne produisit rien de particulier. Il s'agissait d'une femme de 25 ans qui nourrissait son enfant au moment de son entrée à l'hôpital; elle venait d'avoir le retour de ses règles quelques jours avant de tomber malade.

Ainsi donc, dit d'Astros, sauf dans ce dernier fait où existaient des conditions particulières, le sérum a influencé nettement les fonctions menstruelles. Appliqué au moment de l'époque des règles, le traitement sérothérapique les augmente; dans l'intervalle des règles, il les provoque. Une seule injection peut suffire à ce résultat. L'hémorrhagie utérine survient le lendemain de l'injection ou les jours suivants. Son abondance et sa durée sont variables, mais elle a quelquefois les apparences des règles normales. Elle ne peut pas cependant être considérée absolument comme telle, car les règles ultérieures se montrèrent assez irrégulièrement à une époque indéterminée.

La coïncidence de cette métrorrhagie avec l'apparition habituelle d'une éruption cutanée est à signaler; on serait tenté de la considérer comme la conséquence d'une congestion de la muqueuse utérine. Mais il faut tenir compte aussi de l'action du sérum sur le système nerveux et l'organisme tout entier. Il est probable que ce n'est point comme véhicule d'antitoxine que le sérum agit dans ces cas, mais par lui-même en tant que sérum. Les faits de cette nature demandent néanmoins à être étudiés avant qu'on puisse porter des conclusions définitives.

On pourrait se demander si ces effets congestifs sur l'utérus ont une influence abortive. D'Astros n'a eu qu'une fois à pratiquer des injections de sérum chez la femme enceinte. C'était chez une jeune femme de 18 ans, au quatrième mois de sa grossesse, atteinte d'une angine diphtérique associée au streptocoque. Elle était malade depuis plus de douze jours, et présentait, à son entrée à l'hôpital, d'épaisses fausses membranes.

Dès le premier jour, une injection massive de 30 centimètres cubes fut pratiquée ; le lendemain, une dose de 10 centimètres cubes fut injectée. La grossesse ne fut troublée en rien et il ne se produisit pas de perte. Les fausses membranes persistèrent encore une dizaine de jours ; il y eut de la paralysie du voile du palais, mais la malade finit par guérir complètement.

CHAPITRE IV

Modifications des urines et de la nutrition.

§ 1. — Recherches cliniques.

Dans ce chapitre, nous étudierons successivement les modifications urinaires consécutives aux injections de sérum chez les individus atteints de diphtérie et chez les animaux sains. Cette étude, chez les enfants diphtériques, présente de grandes difficultés et de nombreuses causes d'erreur ; en effet, les résultats obtenus ne peuvent être mis en parallèle, car ils sont variables suivant les individus, suivant les élévations thermiques, suivant la date de la maladie.

Les variations quantitatives d'urine ne sont pas possibles à déterminer chez les enfants très jeunes, car on ne peut recueillir la totalité des urines émises dans les vingt-quatre heures ; c'est seulement à partir de sept ou huit ans qu'on peut les recueillir intégralement. Mya a injecté du sérum de Berhing à des enfants atteints d'affections variées (rougeole, rachitisme, malaria), il a trouvé une augmentation légère de la quantité des urines. Variot et Cochinal, à l'hôpital Trousseau, sont arrivés à un résultat opposé ; ils ont trouvé que les enfants injectés n'émettaient, dans l'immense majorité des cas, qu'une faible quantité d'urine variant de 150 à 500 grammes ; ils considèrent que cette diminution de la quantité d'urine n'est pas en rapport avec la diphtérie en évolution, car ils ont également noté l'oligurie chez des

enfants non diphtériques, après les injections de sérum, et aussi chez des enfants atteints de diphtérie bactériologique sans aucun exsudat et sans élévation thermique durable. Cette oligurie ne dure guère plus de 3 à 5 jours, et le plus souvent, la quantité des urines se relève assez vite. Karlinski a expérimenté sur lui-même les effets du sérum de Behring et il déclare n'avoir pas vu de modifications dans la quantité de ses urines à la suite des injections.

MM. Charrin et Roger ont noté une légère augmentation de la quantité des urines chez les lapins injectés avec du sérum antidiphtérique ; nous avons constaté également une polyurie à peu près constante, comme en font foi les résultats que nous donnons plus loin ; mais nous avons trouvé la même polyurie à la suite des injections de sérum de cheval non immunisé.

Les modifications des urines au point de vue qualitatif ont été mieux étudiées et c'est surtout sur les variations de l'urée qu'ont porté les recherches. C'est Mya le premier qui a constaté, à la suite d'injections de Behring, une notable augmentation de l'urée. Après lui, Mongour (de Bordeaux) a rapporté un certain nombre d'observations qui montrent que l'augmentation de l'urée, à la suite des injections de sérum antidiphtérique, est constante.

OBSERVATION. — MONGOUR, *Journal de méd. de Bordeaux*,
9 mars 1895.

D... Eugène, accès fébrile le 19 mars 1895, perte de l'appétit, tristesse ; on constate sur les deux amygdales, et particulièrement sur l'amygdale droite, l'existence de fausses membranes grisâtres encore faciles à détacher. L'ensemencement sur sérum eut lieu aussitôt et l'examen des cultures démontra l'existence [du bacille de Loeffler, sans association microbienne.

Injection de 20 centimètres cubes de sérum, le 20 à 3 heures du

soir, légère réaction fébrile à 7 heures; le 21 mars au matin, il ne reste plus trace de fausses membranes, et l'enfant a retrouvé sa gaité.

Examen des urines avant l'injection.

Quantité en 24 heures : 300 grammes.

Urée par litre : 29 grammes, soit 7, 7.

Albumine : néant.

Pigments biliaires : néant.

Examen des urines après l'injection.

Urine des 24 heures : 600 grammes.

Urée par litre : 25 grammes, soit 15.

Albumine : néant.

Pigments biliaires : néant.

OBSERVATION. — MONGOUR (*Eod. loco*)

X..., 20 ans, entre à l'hôpital St-André le 1^{er} mars 1895, dans le service de M. le professeur Arnozan.

Gêne de la déglutition depuis 3 jours; le dimanche, 3 mars, il éprouve une grande lassitude et rejette des mucosités sanguinolentes par la narine droite; haleine fétide.

Le 2 mars, engorgement des ganglions sous-maxillaires, existence de fausses membranes grisâtres, épaisses, et surtout abondantes au niveau de l'amygdale droite.

A l'examen des fausses membranes, on trouve le bacille de Lœffler associé à des microcoques.

Examen des urines du 5 mars :

Urines des 24 heures : 600 grammes,

Urée : { 40 grammes par litre.
 { 24 grammes par 24 heures.

Chlorures : { 5 grammes, 3 décig. par litre.
 { 3 grammes, 18 centig. par 24 heures.

Phosphates : { 3 grammes, 84 par litre.
 { 2 grammes, 30 par 24 heures.

Sédiments] d'acide urique et d'urates (de soude particulièrement) très abondants.

Pas d'albumine, ni de sucre, ni d'indican, ni de pigments biliaires.

Le 5 *mars*, injection de 17 centimètres cubes de sérum.

La température, qui s'était élevée les jours précédents à 40° 2, monte à 40° 4. L'examen des urines émises pendant les 24 heures qui suivirent cette première injection, donna les résultats suivants :

Urines des 24 heures : 1 litre.

Urée : 42 gr. 50.

Chlorures : 6 gr. 1.

Phosphates : 4 gr. 84.

Sédiments d'acide urique et d'urate de soude : très abondants.

Le 6 *mars*, les fausses membranes se détachent plus facilement.

Nouvelle injection de 8 centimètres de sérum.

Température du matin : 39° 5.

» du soir : 40° 4.

Examen des urines des 24 heures :

Urine des 24 heures : 1000.

Urée : 40 grammes.

Chlorures : 4 gr. 8.

Phosphates : 6 gr. 05.

Albumine : néant.

Le 7 *mars*, la tuméfaction ganglionnaire a diminué. L'état général s'améliore, et la température n'atteint que 39° 9 le soir.

Injection de 10 centimètres de sérum :

Examen des urines :

Quantité : 950 grammes.

Urée : 36 gr. 1.

Chlorures : 3 gr. 895.

Phosphates : 5 gr. 48.

Albumine : néant.

Le 8, température du matin : 39° ; température du soir : 39° 6.

Analyse des urines :

Quantité : 880 grammes.

Urée : 21 gr. 825 par jour.

Chlorures : 4 gr. 35.

Phosphates : 4 gr. 69.

Produits pathologiques : néant.

Le 9, la base de l'amygdale gauche seule présente encore des fausses membranes, épaisses, gris noirâtres, pelotonnées sur elles-mêmes, le visage perd son aspect terreux.

Température du matin : 38°8 ; soir : 39°4.

Analyse des urines :

Quantité : 880 grammes.

Urée : 34 gr. 68.

Chlorures : 4 gr. 40.

Phosphates : 5 gr. 632.

Produits pathologiques : néant.

L'amélioration continue progressivement ; le 17, deux tubes de sérum sontensemencés avec les mucosités de la gorge. L'examen des cultures, fait par M. le professeur Ferré, ne montre que des microcoques.

OBSERVATION. — MONGOUR (*Eod. loco*).

H. D..., âgé de 4 ans, a présenté, le 29 mars 1895, un léger mouvement fébrile avec perte de l'appétit ; on constate au niveau de l'amygdale droite et sur le pilier antérieur du même côté, des fausses membranes grisâtres d'apparence nettement diphthérique.

Le lendemain, les fausses membranes ayant envahi les deux amygdales et les piliers, injection dans la fesse droite de 22 centimètres cubes de sérum. Vers 8 heures du soir, légère élévation de la température, nuit bonne, sommeil calme.

Le 31, il y a encore quelques fausses membranes sur l'amygdale gauche, mais elles sont presque transparentes. L'état général est excellent, la température normale. Les cultures ont donné comme résultat : diphthérie à bacilles courts, gros microcoques.

Le 1^{er} avril, une nouvelle poussée de fausses membranes apparaît sur l'amygdale droite, il n'en restait plus trace le 3, sans qu'aucun traitement local intervint.

L'examen des urines a donné les résultats suivants :

Première analyse ; avant l'injection de sérum :

Urines des 24 heures :

	par litre	par 24 heures
Quantité	»	300 gr.
Urée.	32 gr.	9 » 6
Phosphates.	8 » 8	2 » 6½
Chlorures.	8 » 3	2 » 49

Les analyses suivantes sont toutes consécutives à l'injection de sérum antitoxique.

a) Urines par 24 heures qui ont suivi la 1^{re} injection :

	par litre	par 24 heures
Quantité.	»	440 gr.
Urée	32 gr.	14 » 08
Phosphates.	6 » 6	2 » 90
Chlorures.	7 » 6	3 » 34

Urates en abondance.

b) Urines du 1^{er} au 2 avril.

	par litre	par 24 heures
Quantité	»	240 gr.
Urée	32 gr.	7 » 98
Chlorures.	10 » 40	2 » 49
Phosphates.	3 » 08	0 » 73

c) Urines du 2 au 3 avril.

	par litre	par 24 heures
Quantité	»	485 gr.
Urée	16 gr.	7 » 76
Phosphates.	2 » 2	1 » 06
Chlorures.	8 » 2	3 » 97

Jamais il n'y a eu trace d'albumine.

OBSERVATION. — MONGOUR (1), *Diphthérie*. — *Guérison*.

A... Auguste, 10 ans, a contracté la diphtérie auprès de son frère plus jeune que lui que j'ai dû envoyer à l'hôpital des Enfants.

Début de l'affection le 10 mai probablement.

(1) *Journ. de méd. de Bordeaux*, 16 juin 1895, p. 277.

Le 14, j'ensemençai des tubes de sérum ; le résultat de l'examen bactériologique fait par M. le professeur Ferré fut : diphtérie (bacille long avec microcoques). Les fausses membranes tapissaient les deux amygdales et la paroi antérieure du pharynx. Engorgement des ganglions sous-maxillaires, surtout à gauche. Fièvre modérée, oscillant entre 38° et 38°5. Etat général assez bon.

Le 13, je fis dans la fesse une injection de 20 centimètres cubes de sérum préparé par M. le professeur Ferré.

Du 12 au 13, c'est-à-dire pendant les vingt-quatre heures qui précédèrent l'injection, la quantité des urines recueillies fut de 440 grammes. L'analyse donne les résultats suivants :

	par litre	par 24 heures.
Urée	30 gr.	17 gr. 16
Chlorures	9 »	3 » 950
Phosphates.	3 » 565	1 » 56

Du 13 au 14. — Après l'injection :

	par litre	par 24 heures
Quantité	»	260 »
Urée	39 »	10 » 140
Chlorures.	8 » 60	2 » 23

Du 14 au 15, pas d'amélioration bien sensible, sauf dans l'état général. Les fausses membranes persistent et ne paraissent avoir aucune tendance à se détacher.

	par litre	par 24 heures
Quantité.	»	220 »
Urée.	28 »	6 » 16
Chlorures	9 » 1	2 » 002
Phosphates	4 » 12	0 » 90

Du 15 au 16, les fausses membranes ont disparu sur la paroi antérieure du pharynx. Elles se détachent au niveau de l'amygdale gauche.

	par litre	par 24 heures
Quantité.	»	560 gr.
Urée	28 gr.	15 » 48
Phosphates	2 » 88	1 » 61
Chlorures	12 » 6	7 » 05

Du 16 au 17, il n'existe plus de traces de fausses membranes ; les ganglions sous-maxillaires, engorgés et douloureux au début de la maladie, ne sont plus sensibles à la palpation.

L'enfant demande à manger.

	par litre	par 24 heures
Quantité	»	750 gr.
Urée.	20 gr.	15 »
Chlorures.	16 » 40	12 » 30
Phosphates.	2 » 5	1 » 87

J'ai revu le malade le 20 mai. A cette date, la guérison ne s'était pas démentie et l'analyse des urines donne les résultats suivants :

	par litre	par 24 heures
Quantité	»	960 gr.
Urée.	19 gr.	17 » 1
Chlorures	18 » 8	16 » 92
Phosphates.	1 » 3225	1 » 19

Dans aucune des analyses qui ont été faites, soit avant, soit après l'injection de sérum, je n'ai constaté la moindre trace d'albumine.

Si nous étudions comparativement ces observations, on constate que, non seulement l'hyperazoturie est constante après les injections, mais encore qu'elle est généralement double de ce qu'elle était avant le traitement ; elle n'existe que dans les 24 heures qui suivent l'injection, le chiffre de l'urée s'abaisse ensuite pour atteindre la normale.

Les autres éléments de l'urine sont également soumis à des variations ; plusieurs auteurs, entre autres, Moizard, Sevestre, Legendre ont constaté de la phosphaturie. D'après les observations de Mongour, il semblerait que l'inversion de la formule des phosphates et des chlorures soit une conséquence de l'infection diphtérique, et que les injections de sérum, en détruisant cette inversion, ramènent le chiffre des chlorures et celui des phosphates au taux physiologique. Variot, à côté de l'augmen-

tation d'urée, a constaté qu'à la suite des injections de sérum, le taux de l'acide phosphorique est exagéré ; dans ces cas, l'élimination a varié d'un gramme à 2 gr. 50. Enfin, dans cinq cas, Heckel a constaté une peptonurie passagère qu'il considère comme un résultat physiologique de l'injection de sérum.

§ 2. — Recherches expérimentales.

Nous étudierons les modifications urinaires déterminées chez les animaux par les injections de sérum antidiphtérique ; nous éliminerons ainsi les causes d'erreurs provenant de la température et du mauvais état général de l'individu diphtérique ; puis nous envisagerons les résultats obtenus comparativement chez les animaux avec du sérum antidiphtérique et du sérum de cheval non immunisé, afin de nous rendre compte de la part qui revient au sérum lui-même et de celle de l'antitoxine.

Charrin et Roger ont étudié les modifications des urines chez des lapins de 1800 à 2000 grammes qui recevaient sous la peau de 3 à 5 centimètres cubes de sérum. La quantité des urines émises en 24 heures a subi des modifications assez variables ; le plus souvent pourtant il s'est produit une légère polyurie ; l'urée a monté de 1 à 2,7 ; l'acide phosphorique de 1 à 6,4 et à 3 ; le chlore est tombé de 1 à 0,6 et à 0,8 ; l'état général est resté excellent ; il n'y a pas eu d'amaigrissement, ni de troubles consécutifs.

Desgrez a aussi étudié l'influence du sérum antidiphtérique sur les variations de quelques éléments urinaires.

Voici le résumé de ses expériences ;

Première expérience. — Injection de 3 centimètres cubes et demi

de sérum antidiphthérique à quatre lapins ; augmentation de l'urée le lendemain, qui continue les jours suivants jusqu'au douzième ; le neuvième jour, diarrhée chez les injectés, diminution de poids ; un des lapins meurt le treizième jour ; trois semaines après les autres lapins avaient survécu, n'avaient plus de diarrhée, mais étaient, en revanche, notablement amaigris.

Deuxième expérience. — Injections de 5 centimètres cubes de sérum de Roux ; augmentation de l'urée qui persiste pendant une huitaine de jours ; diminution des substances minérales. Un des lapins, atteint de diarrhée, succombe le quatrième jour à des lésions d'entérite hémorrhagique ; ses urines contenaient de l'albumine. Les autres lapins présentent un amaigrissement très notable et ont de la diarrhée, tandis que le poids des témoins est augmenté. Le dix-septième jour, un autre lapin succombe à des lésions d'entérite ; deux jours après un autre lapin succombe à son tour, son urine contient de l'albumine, et à l'autopsie on trouve des infarctus dans les deux poumons, une péricardite légère avec hypertrophie du ventricule gauche et une péricardite généralisée.

Troisième expérience. — Injection de 3 centimètres cubes de sérum de Roux à cinq lapins. Augmentation d'urée chez les injectés ; trois jours après, albumine dans les urines et apparition de diarrhée ; diminution de poids ; un des lapins meurt au 6^e jour ; on trouve à l'autopsie de l'entérite avec une congestion viscérale généralisée ; le douzième jour un autre succombe avec des lésions de péritonite ; deux autres meurent le quinzième jour avec des lésions d'entérite : le dernier survit.

Quatrième expérience. — Injection de 2 centimètres cubes et demi de sérum antidiphthérique à deux lapins ; on trouve les jours suivants un excès d'urée et de chlore ; pas de diarrhée, mais diminution de poids.

De ces expériences l'auteur conclut que le sérum antidiphthérique provoque, quand il est injecté aux animaux en proportions un peu supérieures à la dose thérapeutique correspondante

chez l'enfant, des phénomènes de dénutrition qui se manifestent par une diminution anormale et fréquemment considérable de leur poids initial ; par une augmentation simultanée des éléments dissous dans l'urine, augmentation qui porte principalement sur l'urée et le chlore, un peu moins souvent sur le phosphore ; enfin par une diarrhée qui survient au bout de quelques jours et indique une entérite très prononcée. Il estime que la dose toxique mortelle pour un kilogramme d'animal est de 1 centigramme et demi (1).

Nous avons, pour notre part, entrepris une série d'expériences sur les lapins, afin de déterminer les modifications urinaires consécutives aux injections de sérum : nos animaux ont été mis dans des cages à jour disposées sur des plateaux inclinés, de telle sorte que l'urine de chaque animal se déverse, après filtration, dans un éprouvette graduée. L'urine a été analysée toutes les 24 heures. Afin de rester toujours dans des conditions d'expérimentation identiques (2), nous nous sommes efforcé de donner aux animaux la même nourriture au point de vue de la quantité et de la nature, pendant toute la durée de nos expériences ; enfin, nous avons comparé les examens des urines avec ceux obtenus avant les injections d'une part, et d'autre part avec les résultats obtenus chez des animaux témoins. Les injections ont été faites dans le tissu cellulaire du flanc, avec les précautions aseptiques ordinaires (stérilisation de la seringue, de l'aiguille, et du récipient destiné à contenir le sérum). Dans les expériences de Desgrez, les injections ont été faites dans la veine de l'oreille, tandis que les nôtres ont été faites dans le tissu cellulaire ; nous croyons que ce détail a son im-

(1) G. POIX, De l'hyperazoturie consécutive aux injections de sérum antidiphthérique et de sérum de cheval non immunisé (*Soc. de Biologie*, juin 1896).

(2) ROGER, Variations quotidiennes de l'urine (*Archiv. de physiol.*, n° 3, juillet 1895).

portance ; en effet, il est établi que l'absorption des sérums, rapide par le système sanguin, lente par le système lymphatique, n'est pas suivie des mêmes accidents, et que certains pouvoirs du sérum, actif par l'injection sanguine, disparaissent par l'injection dans le tissu cellulaire. Si, en effet, on introduit dans les veines d'un animal le sérum provenant d'une autre espèce, il peut se produire une coagulation sanguine extra-vasculaire par suite de la précipitation de la fibrine. Déjà Richet et Héricourt avaient signalé ce fait en insistant sur ce que cet inconvénient pouvait être évité en faisant l'injection, non plus dans le système sanguin directement, mais dans le tissu cellulaire ; de cette façon le sérum résorbé n'arrive au sang que par l'intermédiaire du système lymphatique.

Le dosage de l'urée a été fait, avec l'appareil de Regnard, par la méthode de décomposition de l'urée par l'hypobromite de sodium (1).

Expérience I. — Sérum antidiphthérique.

Le 11 mai à 10 heures 1/2 du matin, nous injectons dans le tissu cellulaire sous-cutané du flanc d'un lapin de 2 kgr. 250, 5 centimètres cubes de sérum antidiphthérique provenant de l'Institut Pasteur.

L'examen des urines pratiqué la veille et l'avant-veille de l'injection avait donné la moyenne suivante pour les 24 heures :

	Quantité	60 grammes.	Urée	0 gr.	345.
12 mai,	»	140	»	1	27.
13 »	»	85	»	0	53.
14 »	»	130	»	0	84.
15 »	»	65	»	0	70.
16 »	»	60	»	0	62.
17 »	»	75	»	0	28.
18 »	»	120	»	1	14.
19 »	»	40	»	0	35.

(1) Que M. Husson, interne en pharmacie, qui a bien voulu se charger de nos examens d'urines, reçoive tous nos remerciements, pour sa gracieuse obligeance.

Expérience II. — Sérum antidiphthérique.

Le 11 mai, à 11 heures du matin, nous injectons dans le tissu cellulaire sous-cutané du flanc d'un lapin pesant 2 kgr. 400, 5 centimètres cubes de sérum antidiphthérique de Roux.

L'examen des urines pratiqué la veille et l'avant-veille des injections avait donné la moyenne suivante pour les 24 heures :

	Quantité	70 gr.	Urée	0 gr. 61.
12 mai,	»	120 »	» 0 »	64.
13 »	»	115 »	» 0 »	79.
14 »	»	60 »	» 0 »	88.
15 »	»	130 »	» 0 »	96.
16 »	»	60 »	» 0 »	34.
17 »	»	30 »	» 0 »	24.
18 »	»	80 »	» 0 »	59.

Expérience III. — Sérum antidiphthérique.

Le 30 mai, nous injectons, dans le flanc d'un lapin de 2 kgr. 400, 10 centimètres cubes de sérum antidiphthérique de Roux.

Les examens des urines de la veille et de l'avant-veille des injections ont donné, comme moyenne, les résultats suivants :

	Quantité	240 gr.	Urée	1 gr. 10.
1 ^{er} juin,	»	250 »	» 1 »	65.
2 »	»	220 »	» 1 »	70.
3 »	»	350 »	» 1 »	47.
4 »	»	220 »	» 0 »	92.
5 »	»	450 »	» 1 »	89.
6 »	»	60 »	» 0 »	96.

Expérience IV. — Sérum antidiphthérique.

Le 5 mai, nous injectons 5 centimètres cubes de sérum antidiphthérique dans le tissu cellulaire du flanc d'un lapin de 2 kgr. 130. L'animal étant en observation à un autre point de vue, les urines ne sont pas recueillies quotidiennement. Le 17 mai, nouvelle injection de

10 centimètres cubes de sérum antidiphthérique. Les urines ne sont examinées que le 27 mai, et on trouve :

Quantité 110 grammes. Urée 1 gramme.

Le 28 mai, nouvelle injection de 10 centimètres cubes de sérum antidiphthérique.

29 mai,	Quantité 200 gr.	Urée 1 gr. 05.
30 »	» 220 »	» 2 »
1 ^{er} juin,	» 250 »	» 2 » 45.
2 »	» 110 »	» 1 » 93.
3 »	» 105 »	» 1 » 35.

Expérience V. — Témoin.

Chez un lapin témoin, du poids de 2 kgr. 120, dont les urines ont été recueillies et examinées quotidiennement pendant huit jours consécutifs, nous avons obtenu les résultats suivants :

2 juin,	Quantité 180 gr.	Urée 0 gr. 70.
3 »	» 40 »	» 0 » 35.
4 »	» 100 »	» 0 » 39.
5 »	» 90 »	» 0 » 35.
6 »	» 70 »	» 0 » 73.
7 »	» 90 »	» 0 » 35.
8 »	» 250 »	» 1 » 52.

L'analyse de ces expériences nous montre tout d'abord la variation considérable de l'urée d'un jour à l'autre, variation comparable à celle de la quantité des urines émises dans les 24 heures. Cependant si on met en parallèle la quantité d'urée chez le même animal avant et après l'injection, on voit que cette dernière détermine une augmentation d'urée qui dure plusieurs jours et est constante dans tous les cas. Cette notion est confirmée d'autre part, en comparant les résultats obtenus chez les injectés et chez le témoin, en tenant compte des différences de poids.

Cette augmentation d'urée est peu considérable, nous l'avons trouvée beaucoup moins intense que dans les expériences de Desgrez. Nous croyons pouvoir expliquer cette différence dans les résultats par ce fait que la plupart des animaux sur lesquels Desgrez a expérimenté ont succombé à des lésions d'entérite, de péritonite, de péricardite ; si bien que dans ces cas, à l'action du sérum sur l'augmentation de l'urée, s'ajoutait celle produite par l'état fébrile que les animaux ont présenté.

Cette notion de l'hyperazoturie consécutive aux injections de sérum antidiphthérique étant acquise, il s'agit de déterminer si elle est sous la dépendance de l'antitoxine ou du sérum lui-même. Pour résoudre cette question, nous avons pratiqué des injections de sérum de cheval non immunisé que nous avons pu nous procurer à l'Ecole d'Alfort, grâce à l'obligeance de M. Cadiot. Avant de pratiquer les injections, nous nous sommes assuré que le sérum était stérile, en laissant un échantillon à l'étuve pendant 48 heures.

Expérience VI. — Sérum non immunisé.

Le 20 mai, injection de 5 centimètres cubes de sérum de cheval non immunisé à un lapin de 2 kgr. 080 dans le tissu cellulaire sous-cutané du flanc.

L'examen des urines pratiqué deux jours avant l'injection a donné la moyenne suivante pour les 24 heures :

	Quantité	110 gr.	Urée	0 gr. 52
22 mai,	»	80 »	»	0 » 66
23 »	»	60 »	»	0 » 68
24 »	»	120 »	»	0 » 79
25 »	»	90 »	»	0 » 88
26 »	»	60 »	»	0 » 38
27 »	»	100 »	»	0 » 36

Expérience VII. — Sérum non immunisé.

Le 20 mai, injection de 5 centimètres cubes de sérum normal de cheval à un lapin du poids de 2 kgr. 070. Les examens des urines pratiqués la veille et l'avant-veille de l'injection ont donné la moyenne suivante pour les 24 heures :

	Quantité	90 gr.	Urée	0 gr. 36
22 mai,	»	60 »	»	0 » 38
23 »	»	64 »	»	0 » 52
24 »	»	110 »	»	0 » 99
25 »	»	70 »	»	0 » 90
26 »	»	90 »	»	0 » 34
27 »	»	80 »	»	0 » 30
28 »	»	110 »	»	0 » 39

Expérience VIII. — Sérum non immunisé.

Le 31 mai, injection de 10 centimètres cubes de sérum normal de cheval à un lapin de 2 kgr. 270. La moyenne des résultats obtenus à la suite de l'examen des urines recueillies trois jours avant l'injection a été la suivante pour les 24 heures :

	Quantité	105 gr.	Urée	0 gr. 51
2 juin.	»	80 »	»	0 » 71
3 »	»	120 »	»	1 » 09
4 »	»	110 »	»	1 » 41
5 »	»	215 »	»	1 » 49
6 »	»	60 »	»	0 » 47
7 »	»	110 »	»	0 » 50

Expérience IX. — Sérum non immunisé.

Le 4 mai, injection de 5 centimètres cubes de sérum de cheval normal à un lapin du poids de 2 kgr. 620. Les urines n'ont pas été examinées après cette injection. Nouvelle injection de 10 centimètres cubes de sérum le 17 mai. Les urines sont examinées huit jours après et on trouve :

Quantité	150 gr.	Urée	1 gr. 02
----------	---------	------	----------

Le 28 mai, injection de 10 centimètres cubes du même sérum.

29 mai,	Quantité	180 gr.	Urée	2 gr.	24
30 »	»	240 »	»	2 »	06
31 »	»	120 »	»	2 »	50
1 ^{er} juin	»	150 »	»	1 »	82
2 »	»	150 »	»	1 »	49

De l'étude comparative de ces diverses expériences nous pouvons tirer les conclusions suivantes, c'est que l'augmentation d'urée se rencontre aussi bien à la suite des injections de sérum normal que consécutivement aux injections de sérum antidiphthérique. Ce n'est donc pas l'antitoxine qu'il faut considérer comme étant la cause de l'hyperazoturie post-sérique, mais le sérum lui-même.

D'ailleurs, l'hyperazoturie se rencontre aussi à la suite des injections de sérum artificiel. Hutinel l'a constatée au cours d'injections sous-cutanées de sérum artificiel (eau dist. 1000 — chlorure de sodium 7), à la dose de 10 centimètres cubes chez les enfants, atteints de diarrhée grave, athrepsiques et épuisés par une mauvaise alimentation.

Au cours de nos recherches, nous nous sommes efforcé de déterminer les modifications produites par le sérum normal aussi bien qu'antidiphthérique sur les chlorures et les phosphates; nous n'avons pas trouvé de résultats suffisamment constants pour que nous soyons en droit de les consigner ici; cependant, nous pouvons dire que, s'il y a des modifications de ces éléments urinaires, elles sont très légères.

Nous avons également cherché si les animaux injectés présentaient des troubles de la nutrition et s'il y avait de l'amaigrissement; tous nos animaux ont été pesés avant et après les injections. Dans aucun cas nous n'avons constaté d'amaigrisse-

ment ; au contraire, la plupart de nos lapins, probablement à cause de l'alimentation plus abondante qui leur était fournie, ont engraisé. Mais on peut constater des troubles de la nutrition, si l'on injecte des doses répétées pendant longtemps, et si, au lieu d'expérimenter sur des animaux adultes, on fait usage d'animaux jeunes ; c'est du moins ce qui résulte des observations d'Arloing. Cet auteur a apprécié l'action du sérum ordinaire et antidiphthérique sur l'organisme sain par le développement des individus et leur accroissement de poids.

Dans une première expérience sur le sérum normal, il a fait trois lots de 8 cobayes chacun, tous bien portants, pesant le 13 décembre 1894 — 1^{er} lot (témoins) 3 kgr. 640 ; — 2^e lot, 4 kgr. 045 ; — 3^e lot, 4 kgr. 300.

Du 13 au 15 janvier, les cobayes des 2^e et 3^e lots reçoivent chaque jour un demi-centimètre cube de sérum normal en injection sous-cutanée.

Du 15 janvier au 22 février, ils reçoivent un quart de centimètre cube.

Le 22 février, le 1^{er} lot (témoins) pèse 4 kgr. 890 ; le 2^e, 4 kgr. 685 ; le 3^e, 5 kgr. 120, ce qui donne comme accroissement pour le 1^{er} lot 1250 grammes, soit 34,28 0/0 du poids initial ; pour le 2^e lot, 680 grammes, soit 15,82 0/0 du poids initial ; pour le 3^e lot, 820 grammes, soit 19,07 0/0 du poids initial. Cette diminution de l'accroissement du poids décèle une action nuisible sur la nutrition, action d'autant plus marquée que le sérum a été administré plus longtemps.

Dans une deuxième expérience, M. Arloing a injecté du sérum antidiphthérique à de très jeunes cobayes en voie de croissance. Le 1^{er} lot est formé de deux animaux témoins, pesant ensemble 500 grammes ; le 2^e lot est formé aussi de deux animaux

qui pèsent ensemble 480 grammes et qui reçoivent tous les jours un quart de centimètre cube de sérum antidiphthérique.

Le 18 février, il y a une faible différence entre les animaux témoins et les autres : le 1^{er} lot pesant 627 grammes et le 2^e, 600.

Le 24 février, tandis que le 1^{er} lot pèse 665 grammes et a augmenté de 30 grammes, le 2^e pèse 615 et n'a augmenté que de 15 grammes.

Le 23 mars, le premier lot pèse 997 grammes et le 2^e, 273 grammes.

Pendant toute la durée de l'expérience, soit 45 jours, le 1^{er} lot a crû de 50 0/0 et le 2^e de 44,5 0/0.

On voit que les animaux qui ont reçu du sérum ont présenté un accroissement de poids sensiblement moindre que les animaux témoins. Ces expériences nous ont paru intéressantes à relater.

CHAPITRE V

Sérum et albuminurie.

En étudiant les modifications urinaires que déterminent les injections de sérum antidiphtérique, c'est avec intention que nous avons omis de parler de l'albuminurie. Cette question en effet, à cause de son importance, mérite d'être l'objet d'une étude spéciale. Il convient de l'envisager à deux points de vue : d'une part, l'introduction de sérum dans l'organisme par la voie sous-cutanée et aux doses thérapeutiques, détermine-t-elle l'apparition d'une albuminurie post-sérique ; d'autre part, quelle action, favorable ou nocive, le sérum détermine-t-il sur une albuminurie préexistante ? Après avoir compulsé les nombreuses observations qui tendent à résoudre ces problèmes, nous nous sommes rendu compte de la difficulté que présentait leur solution ; la plupart des observations ne sont pas prises avec la rigueur scientifique qui conviendrait ; souvent l'examen bactériologique de l'angine n'a pas été fait, ou est incomplet ; dans les cas de mort, l'autopsie n'a pas été pratiquée ou il n'y a pas eu d'examen histologique et bactériologique des organes ; enfin, si l'on tient compte de ce que l'albuminurie est une complication fréquente de la diphtérie, qu'elle peut survenir à toutes les périodes de l'évolution de la maladie, qu'elle a pour facteurs, tantôt la diphtérie elle-même, tantôt une infection secondaire, quelquefois l'une et l'autre, on comprendra combien il est difficile

de se faire une opinion basée sur des données vraiment scientifiques par la simple analyse des observations cliniques.

Pour toutes ces raisons, nous croyons que ce sont surtout les recherches expérimentales qui peuvent éclaircir cette question. Mais là encore, on se heurte à des difficultés ; en effet, si on injecte à des animaux de la toxine diphtérique pour produire de l'albuminurie, ou l'animal succombe très rapidement à une intoxication généralisée, ou il survit avec des manifestations diphtériques, mais sans avoir de détermination rénale. Nous avons eu l'idée de provoquer chez des lapins de l'albuminurie sous l'influence d'une cause infectieuse ou toxique, la cantharidine par exemple, et de voir les modifications que cette albuminurie subirait sous l'influence du sérum antidiphtérique ; mais le temps nous a manqué pour mener à bonne fin les expériences que nous avons entreprises dans cette voie. Nous nous sommes contenté d'étudier sur des animaux sains l'action du sérum. Nos expériences ont porté sur 16 lapins auxquels nous avons injecté des quantités de sérum variant entre 5 et 15 centimètres cubes, doses qui dépassent de beaucoup les doses thérapeutiques employées chez l'homme. Plusieurs lapins ont reçu des doses de sérum plus considérables encore, c'est ainsi que deux d'entre eux ont reçu, le 4 mai 5 centimètres cubes, le 17 mai 10 centimètres cubes, le 28 mai 10 centimètres cubes. Jamais nous n'avons constaté la présence d'albumine ; les résultats ont été les mêmes avec les lapins auxquels nous avons injecté du sérum de cheval non immunisé. A l'autopsie, nous n'avons pas rencontré de lésions du rein, les reins des deux lapins qui ont reçu 25 centimètres cubes de sérum en trois doses, ont été examinés histologiquement et on n'a pas constaté de lésions ap-

préciables (1). Kossorotoff n'est pas arrivé aux mêmes résultats, il aurait trouvé, à la suite d'injections de sérum de Behring, à des doses thérapeutiques, des altérations ressemblant à celles qu'on rencontre à la suite de maladies infectieuses aiguës ; hyperémie très prononcée du foie et surtout du rein, dégénérescence sous forme d'infiltration trouble des parenchymes, dégénérescence granuleuse; Wismann a aussi étudié l'action de l'antitoxine diphtérique sur les reins ; il ne dit pas d'ailleurs quel sérum il a employé. Il a expérimenté sur deux séries d'animaux, la 1^{re} série divisée en deux groupes de 6 animaux chacun : dans le 1^{er} groupe de la 1^{re} série chaque animal reçut une injection de 1 centimètre cube d'antitoxine, dans le second groupe, chaque animal reçut 1 centimètre cube trois jours de suite. Dans les deux groupes de la première série et dans la seconde série, un animal fut tué chaque jour. Les reins des animaux tués 24 heures après l'injection étaient d'une coloration rouge foncé ; la substance corticale à la coupe paraissait très congestionnée, la surface médullaire au contraire était pâle en couleur. A l'examen microscopique des coupes fraîches, les corpuscules de Malpighi et les capillaires corticaux étaient gorgés de sang ; et les cellules épithéliales des tubuli étaient remplies de granulations réfringentes. Chez les lapins de la 2^e série, les lésions étaient les mêmes, mais plus accentuées. L'auteur conclut que si les coupes avaient été soumises à l'alcool ou à d'autres agents fixateurs, les lésions seraient passées inaperçues, cependant il attache une grande importance à ces lésions et il termine en disant « qu'on s'explique ainsi l'augmentation du chiffre de la mortalité depuis que le sérum est employé ».

(1) Nous remercions notre ami Comte qui a bien voulu pratiquer ces examens.

Malgré ces résultats, nous croyons que les injections de sérum, même à doses considérables, ne déterminent pas, chez les animaux sains, des altérations rénales appréciables, ou tout au moins suffisantes pour produire une albuminurie post-sérique.

Voyons maintenant ce que nous donne la clinique : au commencement de la sérothérapie diphtérique, plusieurs médecins avaient accepté cette opinion que les injections de sérum déterminent souvent des albuminuries. Il paraissait en effet naturel de penser, comme le dit M. Variot, que les substances albuminoïdes injectées sous la peau, non assimilées, soient rejetées par les urines. Cl. Bernard, en injectant l'albumine de blanc d'œuf dans les veines des animaux, produisait des albuminuries expérimentales. Mais bientôt, les diverses statistiques publiées ont montré que l'albuminurie ne se rencontrait pas plus souvent depuis le traitement sérothérapique et que, quand on l'a constatée, c'était presque toujours au cours de diphtéries toxiques. Sur les 302 malades de Moizard et de Perregaux qui ont reçu des doses de sérum variant de 20 à 120 cc., il n'y a pas eu d'albuminuries plus fréquentes qu'auparavant ; et même, pour ces auteurs, l'apparition d'une albuminurie légère justifiait l'injection d'une nouvelle dose de sérum. Aussi ne partagent-ils point l'opinion de Cœrtel et de Ritter, qui accusent la sérothérapie de provoquer l'albumine. Sur 231 malades, ils ont noté l'albuminurie seulement 82 fois, et sur ces 82 cas, 62 fois l'albuminurie n'a duré que 1 à 4 jours ; dans 6 cas seulement l'albumine a persisté plus de 5 jours et chez une seule malade les urines contenaient encore de l'albumine au moment de sa sortie de l'hôpital. MM. Martin et Chaillon, dans leur mémoire, comparant les résultats obtenus avant et après la sérothérapie, con-

cluent que le sérum empêche l'action de la toxine sur le rein et diminue considérablement l'albuminurie. Mya, sans aller jusque-là, nie l'existence de l'albuminurie post-sérique. Lebreton et Magdelaine, sur 258 diphtériques traités, ont constaté 140 cas d'albuminurie ; 83 fois les enfants présentaient de l'albuminurie à l'entrée à l'hôpital ou dans les deux jours qui suivirent leur entrée ; 57 fois l'albuminurie s'est montrée tardivement. M. Sevestre a noté avec soin chez ses malades les résultats de l'examen des urines, il a constaté l'albumine aussi bien dans les diphtéries pures que dans les diphtéries associées (21 cas de diphtéries associées et 74 de diphtéries pures) lorsque, malgré les injections de sérum, elle persiste pendant tout le séjour des malades à l'hôpital, c'est le fait des cas graves : sur sept cas de cette nature, il a noté cinq morts, un sixième concernant un enfant tuberculeux (mal de Pott suppuré), le septième cas seul a guéri. Lorsque l'albuminurie existait à l'entrée, il l'a vue disparaître quelquefois rapidement à la suite de l'administration du sérum. Dans la majorité des cas, elle durait jusqu'au 4^e, 5^e et 6^e jour ; la quantité appréciée au simple examen allait généralement en diminuant du début à la fin de son existence. Dans trois cas seulement, il a vu l'albumine apparaître tardivement le 6^e, 7^e et 9^e jour ; enfin, après avoir existé le premier jour et disparu le deuxième ou le troisième jour, elle est réapparue trois fois tardivement.

Goodall, dans son rapport à la *British medical Association*, dans 241 cas de diphtérie vérifiés bactériologiquement, a constaté sur 136 cas traités sans antitoxine, 67 fois de l'albuminurie (49 0/0) et sur 105 cas traités par l'antitoxine, 56 albuminuries (53 0/0). Il en conclut que le sérum n'a pas d'action sur l'albuminurie ; Al. Johnston (de Glasgow) et Lennox Browne se ral-

lient à son opinion. Filatoff a aussi étudié comparativement les cas d'albuminurie traités ou non par le sérum ; sur 100 cas il a trouvé 20 0/0 d'albuminuries sans le sérum et 16 0/0 avec le sérum. Viderhofer, à la Société Impéριο-Royale des médecins de Vienne, a examiné, au point de vue de l'action du sérum sur le rein, 77 enfants diphtériques ; 25 avaient, avant le traitement, une légère albuminurie, et 9, une albuminurie plus grave ; 8 ont eu ultérieurement une albuminurie légère, et 4 une albuminurie grave.

L'étude de ces statistiques nous permet tout au moins d'avancer que, depuis la sérothérapie, la fréquence des albuminuries n'est pas plus considérable. D'autre part, en analysant un certain nombre d'observations, nous avons remarqué que lorsque les injections étaient faites dans les premiers jours de la maladie, l'albuminurie diphtérique avait moins de chance de se produire ; cette notion d'ailleurs est facilement explicable ; dans ces cas, l'antitoxine peut lutter avec avantage contre le poison diphtérique qui n'a pas encore eu le temps de produire une intoxication généralisée. Malheureusement dans beaucoup d'observations, on ne mentionne pas l'époque où a débuté la maladie, et par suite on ne peut savoir si l'injection a été précoce ou tardive. Relativement à l'action que le sérum produit sur une albuminurie préexistante, il est difficile de se faire une opinion d'après la lecture des observations ; en effet, l'albuminurie diphtérique pouvant guérir spontanément ou s'aggraver secondairement, il est facile de tomber dans cette cause d'erreurs qui consiste à rapporter au sérum des modifications qui en sont indépendantes, mais qui se sont produites justement au moment de son emploi. Cependant il nous semble judicieux d'avancer que dans l'immense majorité des cas, le sérum, in-

jecté aux doses thérapeutiques, n'a pas d'action nocive sur l'albuminurie diphtérique préexistante ; nous n'en donnerons pour preuve que les nombreuses injections qui sont faites quotidiennement à l'hôpital Trousseau et aux Enfants-Malades, à des enfants dont les urines contiennent de l'albumine ; mais nous pensons que, dans ces cas, la lésion rénale étant faite, le sérum n'a plus d'action.

Faut-il rejeter systématiquement toutes les observations où l'on a signalé des accidents toxiques consécutifs aux injections de sérum ? On se souvient de l'observation retentissante publiée par M. Moizard dans laquelle les accidents imputés au sérum ont été jusqu'à la mort. Il s'agissait d'un enfant, observé avec le professeur Bouchard, qui, six jours après l'injection de sérum, fut pris de fièvre, de vomissements, de diarrhée, et un peu plus tard d'un érythème polymorphe sur toute la peau. Quatre jours après le début des accidents, survinrent des convulsions suivies de coma et terminées par la mort. Cette terminaison était d'autant plus regrettable que l'examen bactériologique montra que l'angine n'était pas diphtérique. Malheureusement l'autopsie ne fut pas faite et M. Roux dans la critique qu'il fit de cette observation montra combien il y manquait de points importants pour qu'elle pût démontrer d'une façon vraiment certaine que la mort était bien due à l'injection de sérum. Un autre cas d'angine membraneuse, traité par le sérum de Roux et s'étant terminé par la mort avec anurie et convulsions urémiques, a été publié par MM. Louis Guinon et Roufflange ; mais dans ce cas encore, plusieurs notions importantes manquent, entre autres l'examen bactériologique des fausses membranes et surtout l'examen des reins. Nous avons trouvé dans la bibliographie étrangère un certain nombre de cas de mort après

les injections de sérum, mais ces observations sont encore moins complètes que celles que nous venons de relater et ne méritent pas, croyons-nous, d'être soumises à une critique sérieuse. Nous ne ferons que mentionner le cas retentissant de mort subite consécutive à une injection immunisante de sérum de Behring, chez la fille du Professeur Langerhans, l'étude critique de cette observation, faite par les journaux allemands (1) et anglais (2), ayant démontré que la mort n'était pas imputable au sérum. Le cas d'Izor Alfoldi mérite d'être rapporté. A une fillette de 3 ans dont le frère avait la diphtérie, on fit, sur la demande des parents, une injection de 2 centimètres cubes (100 antitoxines) de sérum de Behring n° 1, à titre de traitement prophylactique. Le lendemain, l'enfant fut abattu ; le second jour, la température s'éleva à 40°2, en même temps qu'apparaissaient des douleurs dans la région lombaire et une forte albuminurie ; le troisième jour, l'enfant eut des nausées, et une éruption de pétéchies sur le corps, et il mourut le quatrième jour. Nous n'avons pu malheureusement nous procurer l'observation *in extenso* de ce cas, où la mort paraît bien consécutive au sérum. Les observations d'accidents toxiques post-sériques avec albuminurie, non suivis de mort, ont été plus fréquemment signalés, ils s'accompagnent d'érythèmes et rentrent dans les cas d'*accidents tardifs* avec symptômes généraux dont nous avons parlé au chapitre des exanthèmes. Une des premières observations publiées, est celle de M. Thibierge que lui-même résume ainsi : angine diphtérique bénigne avec association de staphylocoques traitée par les injections de sérum (40 cc.) qui provoque une plaque d'urticaire local le quatrième jour, plus étendue le sixième, rechute de l'an-

(1) *British. med. journal*, May 1896.

(2) *Deutsche med. Woch.*, Mai 1896.

gine au huitième jour, traitée de nouveau par une injection de sérum (15 cc.) ; l'urticaire diminue le douzième jour pour disparaître le quatorzième, mais au moment où elle diminue, apparaissent des vomissements qui entravent l'alimentation. Le seizième jour (huitième après la dernière injection), nouvelle poussée d'urticaire accompagnée de vomissements, de douleurs articulaires et musculaires, et d'adénopathies multiples avec oligurie. Le dix-huitième jour, anurie, collapsus qui ne cède qu'à une médication énergique. Puis, pendant plusieurs semaines, persistance de fausses membranes constituant la diphtérie prolongée des auteurs, mais ne renfermant plus de bacille diphtérique. C'est à côté de cette observation qu'il faut ranger celles de Sevestre, de Caron de la Carrière, de Millon et Leroux, de Brunon, de Hagenbach, de Committon.

Il n'a pas encore été définitivement établi si ces accidents sont dus à des infections secondaires ou au sérum : pour notre part, c'est plutôt à cette dernière opinion que nous nous rangeons, nous basant sur ce que des accidents analogues ont été signalés à la suite d'injections de sérum non immunisé. D'ailleurs, ces accidents sont bien rares, comme il est facile de s'en assurer, si on compare leur nombre à la quantité d'injections qui ont été faites depuis que la sérothérapie est entrée dans la pratique journalière (1). De plus, pourquoi le sérum, comme toutes les substances actives, ne serait-il pas toxique pour certains individus prédisposés, et dernièrement encore n'a-t-on pas signalé un cas de coma survenu consécutivement à l'administration de cinquante centigrammes de salicylate de soude ?

(1) M. Roux nous a dit qu'il était sorti de l'Institut Pasteur plus de 200.000 doses de sérum antidiphtérique depuis la fin de l'année 1894 au mois de juin 1896

CHAPITRE VI

Modifications de la température, du pouls et du rythme cardiaque.

1. — Résultats cliniques.

Il n'est point facile d'analyser d'une façon exacte l'action du sérum sur le fonctionnement des organes de la circulation chez les diphtériques. En effet, la diphtérie à elle seule détermine des modifications thermiques et des modifications du pouls variables suivant les malades et les formes de la maladie. Cependant, en comparant les feuilles de température d'un grand nombre d'enfants (154) atteints de diphtérie vérifiée bactériologiquement, M. Variot a constaté, un des premiers, qu'avant la chute de température qui survient le lendemain ou le surlendemain de l'injection, il se produisait une élévation thermique variant d'un demi-degré à un degré, quelquefois plus. Cette augmentation devient surtout manifeste si on prend la température heure par heure. Il y a d'assez grandes variétés dans l'intensité de cette ascension thermique ; dans quelques cas, la température, quelques heures après l'injection, a augmenté de deux à trois degrés, dans d'autres au contraire, elle ne s'élève que d'une quantité à peine appréciable. En même temps que la température l'injection de sérum, d'après le même auteur, accélère le pouls, augmente la rapidité des révolutions cardiaques, et détermine quelquefois un certain degré d'arythmie ;

ces constatations ont été faites, non seulement sur des diphtériques, mais encore sur des enfants non diphtériques, ayant reçu 20 centimètres cubes de sérum dans le but de les immuniser.

Ce pouvoir hyperthermisant dont jouit le sérum de Roux a été également constaté avec le sérum de Behring à des doses analogues. Germanig (de Trieste) après des injections de sérum de Behring a pris la température toutes les heures et il a constaté un mouvement fébrile précédant la défervescence consécutive au sérum. On a constaté le même résultat à la suite d'injections du sérum d'Aronson ; le D^r Alexander Don l'a montré, à la suite d'injections de 5 et même de 2 centimètres cubes et demi de ce sérum.

Cette hyperthermie consécutive au sérum a encore été notée par d'autres observateurs, Legendre l'a constatée dans la plus grande majorité des cas ; pour lui, elle varie de quelques dixièmes de degré à deux degrés, et elle se produit pendant les douze premières heures, quelquefois au bout de vingt-quatre et quarante-huit heures. Le pouls suit la marche de la température, mais il a constaté cette particularité que l'augmentation de fréquence des pulsations précède parfois l'élévation thermique et persiste souvent plus longtemps qu'elle. Moizard et Perregaux signalent une réaction générale aussitôt après l'injection du sérum, dont la manifestation objective est une élévation thermique atteignant parfois 39°, mais ne durant que quelques heures sans aucun phénomène inquiétant.

D'Astros a constaté quelquefois des ascensions thermiques à la suite d'une dose de 20 centimètres cubes ; de plus, chez des enfants en bon état de santé générale, il fit des injections de 20 centimètres cubes, dans le but de les immuniser et fit pren-

dre la température toutes les trois heures. Sur six enfants, de 6, 7, 9, 10 et 12 ans, trois ne présentèrent aucune modification appréciable de la température. Chez les trois autres il se produisit une réaction assez nette ; sur les tracés thermiques, la courbe commença à s'élever vers la troisième heure, elle atteignit le maximum dans un cas, dès la troisième heure, dans les deux autres, de la sixième à la huitième heure, s'élevant d'un demi-degré, d'un degré, dans un cas, de un degré et demi et atteignant 38°9. La courbe baissa ensuite, mais, fait important, elle se releva encore pendant plusieurs heures, le second jour de l'éruption ; la température ne redevint définitivement normale que le troisième jour.

Bézar d en prenant la température des diphtériques injectés quatre ou cinq fois par jour, ou même toutes les deux heures, a pu, lui aussi, constater, dans plusieurs cas, une élévation pouvant aller jusqu'à un degré à la suite des injections.

Il y a lieu de se demander si ce pouvoir hyperthermisant est une propriété de l'antitoxine ou du sérum lui-même. M. Sevestre, à la suite d'injections de sérum de cheval non immunisé à des enfants atteints d'angine blanche reconnue non diphtérique, après examen bactériologique, a enregistré, dans la plupart des cas, une réaction fébrile survenant pendant les heures qui suivent l'injection. Cette réaction était d'ailleurs tout à fait temporaire et variait de quelques dixièmes de degré à un degré, ou un degré cinq dixièmes, et présentait par conséquent tous les caractères de celle qui suit les injections de sérum immunisé. On peut conclure de ce fait, avec M. Sevestre, que cette réaction fébrile ne semble pas résulter de l'action de l'antitoxine, mais plutôt de celle du sérum. D'ailleurs, il est intéressant de constater que les sérums artificiels déterminent eux aussi,

une élévation de la température après l'injection. Debove et Bruhl, en effet, ont injecté à des malades atteints de sciatique des doses de sérum artificiel (Eau, 1000, chlorure de sodium, 5, sulfate de soude, 5) variant de quelques centimètres à 750 centimètres cubes; à la suite de l'injection ils ont observé, d'une manière à peu près constante, une élévation thermique dans les premières heures qui suivent l'injection. Cet accès de fièvre s'annonçait parfois par des frissons, la température commençait à monter lentement et progressivement, elle atteignait son maximum au bout de six à dix heures, après quoi elle retombait graduellement à la normale; dès le lendemain l'apyrexie était complète, et toute trace de malaise avait disparu.

Il convient de faire remarquer que le pouvoir hyperthermique du sérum artificiel est beaucoup moins considérable que celui des sérums proprement dits, car ces auteurs injectaient des quantités de liquide très considérables, jusqu'à 750 cc. dans certains cas.

II.— *Résultats expérimentaux.*

Il était intéressant de savoir si ces hyperthermies consécutives aux injections de sérum antidiphthérique chez l'homme existaient également chez les animaux. Dans le but de répondre à cette question, nous avons injecté du sérum antidiphthérique à des lapins avec les précautions aseptiques ordinairement employées. La température prise toutes les heures a été comparée avec celle d'animaux témoins. Voici les résultats de ces recherches.

Expérience I. — Lapin de 2 kgr. 400, gris-blanc.

29 mai. — La veille de l'injection, température : matin, 38°8 ; — soir, 39°2 ;

30. — Injection de 10 centimètres cubes de sérum antidiphtérique dans le tissu cellulaire sous-cutané du flanc à 11 heures du matin. Température : midi, 38°8 ; — 1 heure, 38°8 ; — 2 heures, 38°9 ; — 3 heures, 39°2 ; — 4 heures, 39°2 ; — 5 heures, 39°7 ; — 6 heures, 39°9.

31. — Température : matin, 40°1 ; — soir, 40°3.

1^{er} juin. — Matin, 39°4 ; — soir, 39°5.

2. — Matin, 39°4 ; — soir, 39°5.

3. — Matin, 39°5 ; — soir, 39°7.

4. — Matin, 39°5 ; — soir, 39°7.

5. — Matin, 39°2 ; — soir, 39°4.

6. — Matin, 38°9 ; — soir, 39°2.

Les 7, 8, 9 et 10 juin, la température reste normale, et oscille entre 38°6 et 39°2.

Expérience II. — Lapin blanc, du poids de 2 kgr. 250.

10 mai. — Veille de l'injection. Température : matin, 38°5 ; — soir, 38°9.

11. — Injection de 5 centimètres cubes de sérum antidiphtérique de Roux, dans le tissu cellulaire sous-cutané du flanc à 11 heures du matin. Température : midi, 38°9 ; — 1 heure, 38°9 ; — 2 heures, 39°1 ; — 3 heures, 39°3 ; — 4 heures, 39°4 ; — 5 heures, 39°6 ; — 6 heures, 39°7.

12. — Matin, 39°4 ; — soir, 39°4.

13. — Matin, 39° ; — soir, 39°2.

14. — Matin, 38° ; — soir, 39°2 ;

Les 15, 16, 17, 18, et 19, la température oscille entre 38°5 et 39°4.

Expérience III. — Lapin gris, du poids de 2 kgr. 400.

10 mai. — Température : matin, 38°4 ; — soir, 39°2.

11. — Injection de 5 centimètres cubes de sérum antidiphtérique de

Roux dans le tissu cellulaire sous-cutané du flanc à 11 heures. Température: midi, 38°7 ; — 1 heure, 38°9 ; — 2 heures, 39° ; — 3 heures, 39°2 ; — 4 heures, 39°3 ; — 5 heures, 39°5 ; — 6 heures, 39°9

12. — Matin, 38°2 ; — soir, 39°6.

13. — Matin, 39°8 ; — soir, 39°6.

14. — Matin, 38°7 ; — soir, 39°2.

A partir de ce jour, les 15, 16 et 17, la température continue à être normale.

Expérience IV. — Lapin blanc, du poids de 2 kgr. 130.

4 mai. — Température : matin, 38°8 ; — soir, 39°2.

5. — 2 heures du soir, injection de 5 centimètres cubes de sérum antidiphthérique de Roux dans le tissu cellulaire sous-cutané du flanc.

Température : à 3 heures, 38°9 ; — 4 heures, 39°2 ; — 5 heures, 39°2 ; — 6 heures, 39°4 ;

6. — Température : soir, 39°1.

Si nous comparons les courbes thermiques de ces lapins injectés à celle d'un lapin témoin dont la température était prise aux mêmes heures, nous constatons que dans tous les cas il y a eu, pendant les heures qui ont suivi l'injection, une élévation thermique chez les lapins injectés allant de quelques dixièmes de degré à presque un degré ; cette hyperthermie est d'autant plus accentuée que la quantité de sérum est plus considérable. Cette augmentation de température subsiste d'ordinaire le lendemain et disparaît les jours suivants.

Nous avons pratiqué des expériences comparatives chez des lapins auxquels nous avons injecté du sérum de cheval non immunisé afin de voir si l'hyperthermie existerait encore. Cette action du sérum normal sur la température a déjà été étudiée par Mairé et Bosc (de Montpellier) ; ils ont trouvé une augmentation rapide de la température allant de 5 dixièmes de degré à 1 degré, 1 degré et demi et persistant pendant plusieurs heures.

Leurs injections étaient intra-veineuses, en quantité assez considérable, et faites avec du sérum pur de chien ; nous nous sommes demandé si des injections sous-cutanées de petites quantités de sérum de cheval non immunisé produiraient le même résultat.

Expérience V. — Lapin gris-blanc, de 2 kgr. 620.

29 mai. — Température : matin, 38°8 ; — soir, 39°6.

30. — Injection de 10 centimètres cubes de sérum de cheval non immunisé dans le tissu cellulaire sous-cutané du flanc à 11 heures du matin.

Température : midi, 38°8 ; — 1 heure, 38°8 ; — 2 heures, 38°9 ; — 3 heures, 39°1 ; — 4 heures, 39°7 ; — 5 heures, 39°9 ; — 6 heures, 40°1.

31. — Température : matin, 39°8 ; — soir, 40°2.

1^{er} juin. — Température : matin, 39°8 ; — soir, 40°.

2. — Température : matin, 39°6 ; — soir, 39°7.

A partir de ce jour, les 4, 5, 6, 7 juin, la température oscille entre 38°7 et 39°6.

Expérience VI. — Lapin gris foncé, du poids de 2 kgr. 270.

19 mai. — Température : matin, 38°7 ; — soir, 39°4.

20. — Injection de 5 centimètres cubes de sérum normal de cheval non immunisé dans le tissu cellulaire sous-cutané du flanc, à 10 heures du matin.

Température : 11 heures, 39° ; — midi, 39°4 ; — 1 heure, 39°4 ; — 2 heures, 39°7 ; — 3 heures, 39°9 ; — 4 heures, 39°9 ; — 5 heures, 39°9 ; — 6 heures, 40°.

21. — Température : matin, 39°6 ; — soir, 39°7.

22. — » matin, 39°2 ; — soir, 39°5.

23. — » matin, 39°2 ; — soir, 39°4.

24. — » matin, 38°8 ; — soir, 39°4.

La température oscille ensuite les jours suivants entre 38°9 et 39°5.

Expérience VII. — Lapin blanc, pesant 2 kgr. 580.

19. — Température : matin 38°8 ; — soir 39°1.

20. — Injection de 5 centimètres cubes de sérum de cheval non immunisé dans le tissu cellulaire sous-cutané du flanc à 10 heures du matin.

Température : à 11 heures, 39° ; — midi, 39°4 ; — 1 heure, 39° ; — 2 heures, 39°6 ; — 3 heures, 39°8 ; — 4 heures, 39°9 ; — 5 heures 39°8 ; — 6 heures 39°9 ;

21. — Température : matin 39°4 ; — soir, 39°4.

22. — » matin, 39°2 ; — soir, 39°4.

23. — » matin, 39°2 ; — soir, 39°.

24. — » matin, 38°8 ; — soir, 38°9.

A partir de ce jour, jusqu'au 29 mai, la température, normale, oscille entre 38°6 et 39°4.

Expérience VIII. — (Témoin) Lapin blanc-gris du poids de 2 kgr. 120.

La température, prise de 11 heures du matin à 6 heures du soir, a donné les résultats suivants : à 10 heures, 38°4 ; — 11 heures, 38°5 ; — midi, 38°7 ; — 1 heure, 38°9 ; — 2 heures, 39° ; — 3 heures, 39°4 ; — 4 heures, 39°4 ; — 5 heures, 39°5 ; — 6 heures, 39°6.

Comme on le voit par l'examen de ces courbes thermiques, les injections de sérum de cheval non immunisé ont produit les mêmes élévations de température que celles produites par le sérum antidiphtérique. Il faut donc considérer *le sérum lui-même, et non pas l'antitoxine*, comme étant le facteur de cette hyperthermie. Nous avons démontré qu'il en était de même pour l'hyperazoturie post-sérique ; nous croyons qu'il est intéressant de faire remarquer la corrélation de ces deux faits.

CHAPITRE VII

Sérum et paralysies diphtériques.

L'action du sérum sur les paralysies diphtériques est difficile à étudier ; en effet cette complication étant un accident tardif d'une part, et la durée de la maladie se trouvant notablement abrégée par la sérothérapie d'autre part, les enfants quittent le plus souvent les services hospitaliers avant que cette complication ne se soit produite ; aussi ne peut-on guère tenir compte des statistiques, mais plutôt de l'opinion des observateurs habitués à voir cette variété d'affection. Là, comme pour l'albuminurie, il convient de diviser la question et de se demander successivement si l'emploi du sérum détermine des modifications sur une paralysie diphtérique préexistante, et si la sérothérapie empêche la production de la paralysie. Il est facile de répondre à la première question ; en effet, dans plusieurs cas, des injections de sérum à doses répétées faites à des enfants atteints de paralysie diphtérique n'ont produit aucune modification (Fischer) ; l'affection a continué à évoluer comme dans les cas ordinaires. D'ailleurs ce résultat n'a rien qui doive nous surprendre ; la lésion nerveuse est faite, de même que dans les cas d'albuminurie analogue, la lésion rénale est constituée, et l'antitoxine n'a pas prise sur ces altérations préexistantes.

Relativement à la fréquence des paralysies depuis la sérothérapie, la plupart des auteurs se rangent à cette opinion qu'elle semble la même qu'autrefois. Smith est de cet avis, Sevestre a

noté plusieurs fois des accidents de paralysie chez des enfants en cours de traitement sérothérapique, Filatoff, Lennox Browne, Johnston (de Glasgow) disent aussi que le sérum n'a pas d'action sur les paralysies. C'est également l'opinion de Viderhofer qui cependant les considère comme étant un peu moins fréquentes ; Lebreton et Magdelaine dans leur statistique ont très rarement observé de paralysie diphtérique du voile du palais ou des membres. Fourrier (de Compiègne) a rapporté une observation intéressante ; il s'agit d'une jeune fille atteinte d'angine à bacilles de Loeffler et à staphylocoques qui ne fut traitée par le sérum que huit jours après le début de la maladie ; malgré que le traitement ait été appliqué tardivement, la guérison survint, mais le vingt-neuvième jour il se produisit des accidents bulbaires qui emportèrent rapidement la malade. Nous voyons, en analysant ce cas, que l'injection faite tardivement a pu agir sur les fausses membranes, mais n'a pu empêcher la production de la paralysie. Nous pensons que dans ces cas d'injections tardives, la fréquence des paralysies n'est pas modifiée : les phénomènes paralytiques, au contraire, se rencontrent beaucoup moins fréquemment qu'autrefois, quand les injections sont faites d'une façon précoce.

Plusieurs auteurs ont décrit certaines paralysies post-sériques qu'ils considèrent comme modifiées par l'action du sérum. A ce propos, nous citerons l'observation de Lefilliâtre. Dans son cas, il s'agit d'une paralysie diphtérique typique avec nasonnement, dysarthrie, troubles de la déglutition, participation des muscles extenseurs du cou et moteurs de l'omoplate et de certains muscles de la mimique faciale sans troubles sensitifs et avec réflexes rotuliens normaux. Nous ne voyons pas comment l'auteur a pu établir une relation de cause à effet entre cette

paralysie et le sérum, ni pourquoi il la considère comme présentant des caractères si spéciaux. En effet, ce début tardif (quatre semaines), l'extension aux joues, sont signalés dans nombre de cas ; la localisation aux muscles du cou est une des particularités propres aux névrites diphtériques ; les troubles de la sensibilité peuvent manquer ; et les réflexes rotuliens n'avaient pas lieu d'être modifiés, puisque les membres inférieurs n'étaient pas paralysés. Leroux apporte aussi au dossier des paralysies diphtériques et de la sérothérapie un fait qu'il convient d'analyser. Il s'agit d'un petit malade âgé de 11 ans, qui fut atteint d'angine diphtérique à bacilles de Loeffler associés aux streptocoques. Il reçut deux injections de sérum, et guérit rapidement. Quelques jours après, l'enfant, après un ictus, fut paralysé du côté droit et présenta de l'aphasie. Conduit à l'hôpital, il y resta six semaines ; à sa sortie, on constata que son hémiplegie droite subsistait mais qu'elle s'était améliorée pendant son séjour à l'hôpital. L'aphasie persistait, mais moins complète qu'au début. Il existait en outre une paralysie du voile du palais portant sur les deux côtés, voix nasonnée, reflux des liquides dans les fosses nasales. De plus, on notait au cœur un souffle systolique très net, assez rude, siégeant à la base près du sternum, se prolongeant dans la direction de l'aorte et présentant tous les caractères d'un souffle organique. L'amélioration des phénomènes paralytiques se fit lentement et progressivement ; au bout de quelques mois ils disparurent complètement, et le souffle aortique fit de même. On peut interpréter de diverses façons plusieurs points de cette observation intéressante, mais ce qu'on ne peut contester c'est que l'enfant eut une paralysie diphtérique et une hémiplegie par embolie d'origine cardiaque, et, croyons-nous, l'injection du sérum n'a pas à

entrer en ligne de compte dans la filiation de ces accidents.

Nous concluons que la fréquence des paralysies diphtériques ne semble pas avoir beaucoup diminué depuis l'emploi du sérum, mais nous sommes persuadé que les phénomènes paralytiques seraient beaucoup moins fréquents si les injections de sérum étaient faites dans tous les cas d'une façon précoce, à un moment où l'infection diphtérique n'est pas encore généralisée et n'a pas encore produit sur l'organisme des troubles irrémédiables.

CHAPITRE VIII

Sérum et tuberculose.

Il y a déjà longtemps que l'on a constaté la gravité toute spéciale de la diphtérie, se développant chez des enfants tuberculeux. Rilliet et Barthez ont montré la fréquence de cette association ; Sanné (1) place au premier rang, au point de vue de la gravité, la tuberculose et la fièvre typhoïde, parmi les maladies exerçant une influence pernicieuse sur l'évolution de l'infection diphtérique. Il est intéressant d'examiner comment se comportent les tuberculeux diphtériques sous l'influence du traitement sérothérapique. Déjà M. Roux, dans sa communication au Congrès de Buda-Pesth disait : « Chez les tuberculeux, la diphtérie donne un coup de fouet à la tuberculose, la convalescence paraît bien s'établir à la suite des injections de sérum, puis l'état général devient mauvais, la température s'élève chaque soir, et, après une lutte plus ou moins prolongée, les enfants succombent ». Après lui, M. Variot a montré que la gravité de la diphtérie, dans ces cas, n'était point diminuée par le nouveau traitement. Il a relevé, sur cinquante-quatre décès qui se sont produits en janvier 1895, au pavillon Bretonneau, seize fois des lésions tuberculeuses dans les organes thoraciques ; une douzaine d'autopsies sur cinquante-quatre n'ont pu être pratiquées, à cause de l'opposition formelle des parents, ce qui permet de supposer que la proportion eût été encore trouvée plus élevée. Il en

(1) *Dict. encyclop. des sc. méd.*, art. diphtérie, p. 684.

conclut que les injections de sérum antidiphtérique, sans être nuisibles dans ces conditions, sont toutefois impuissantes à empêcher la mort. Sevestre est aussi d'avis que le sérum ne peut empêcher la poussée que la diphtérie donne à une tuberculose antérieure ; à ce propos, il rapporte trois cas avec autopsie. Il va plus loin, et il pense que l'injection de sérum peut donner quelquefois une poussée à la tuberculose ; chez plusieurs enfants, atteints de bronchite ou de broncho-pneumonie, il a cru remarquer que les injections de sérum avaient une influence défavorable sur l'évolution des accidents ; aussi, croit-il que l'on doit être réservé dans l'administration du sérum antidiphtérique chez les enfants tuberculeux. Benda rapporte plusieurs cas, dans lesquels les injections de sérum auraient réveillé une tuberculose ancienne en voie de guérison et déterminé des accidents aigus suivis de mort. Johannessen, ayant injecté préventivement 41 personnes de sa clinique et ayant pris la température, le premier jour, toutes les 2 heures, constata que 6 seulement présentèrent une élévation thermique dont le maximum fut 38,5 et, parmi elles, trois étaient tuberculeuses. Le même auteur obtint des élévations de la température analogues, chez des tuberculeux, avec les mêmes doses de sérum de cheval non immunisé. Enfin, Bézard (de Tours) a noté chez les enfants tuberculeux, injectés avec le sérum de Roux, des poussées congestives, des broncho-pneumonies, des expectorations sanguinolentes ; il a même vu les injections aider à faire reconnaître la tuberculose : dans plusieurs cas où, ni les antécédents, ni l'auscultation ne révélaient avant l'injection rien de suspect, sont apparus, quelques jours après, des signes manifestes de tuberculose pulmonaire démontrée ensuite par l'examen des crachats. Par contre,

les éruptions consécutives au sérum manqueraient, ou seraient très légères chez les tuberculeux diphtériques.

L'observation suivante est intéressante parce que l'injection de sérum chez ce malade atteint de tuberculose et de diphtérie, fut suivie, au bout de quelques heures, d'une augmentation de la température qui s'éleva jusqu'à 39°4, alors que les températures de la veille et du lendemain ne dépassaient pas 38°2.

OBSERVATION (inédite). — Due à l'obligeance
de M. le docteur ROGER.

L....., Ernest-Aimé, 37 ans, mécanicien, entre le 25 décembre 1895 à l'hôpital temporaire d'Aubervilliers.

Antécédents héréditaires. — Père et mère morts de maladies inconnues, une sœur morte de tuberculose pulmonaire, un frère vivant et bien portant.

Antécédents personnels. — Le malade a toujours été de constitution faible, et sujet aux bronchites tous les hivers, depuis trois ou quatre ans ; tousse davantage depuis quelques mois, a perdu l'appétit, a maigri considérablement. Il a commencé à avoir mal à la gorge, dit-il, le 17 décembre, il se soignait chez lui et se gargarisait avec de l'eau alunée ; son état général devenant plus mauvais, il se décide à entrer à l'hôpital, le 25 décembre.

Examen à l'entrée le 25 décembre. — On constate des fausses membranes, au niveau des piliers et du voile, de coloration grisâtre et très adhérentes.

A l'auscultation on perçoit des signes cavitaires au niveau du sommet des deux poumons. Température : soir, 38°1.

26 décembre. — L'examen bactériologique montre qu'on est en présence d'une angine à bacille de Lœffler avec staphylocoques peu abondants.

Injection de 20 centimètres cubes de sérum antidiphtérique au niveau du flanc, à 1 heure de l'après-midi. Température : à 6 heures du soir, 39°4 ; pouls 116.

27 décembre. — Le malade a passé une nuit mauvaise. A l'examen de la gorge, on constate que les fausses membranes n'ont pas augmenté ; les urines contiennent de l'albumine en assez notable quantité. Température : matin, 37°9 ; — soir, 38°3.

28. — Même état pendant la nuit, le malade a rejeté des fausses membranes.

30. — Légère hémoptysie ; les urines contiennent beaucoup d'albumine.

1^{er} janvier. — Le malade rejette des fausses membranes en grande quantité, mais son état général est plus mauvais que la veille.

3. — Il succombe à 7 heures 1/2 du soir.

Autopsie. — Poumons adhérents, remplis de tubercules ; à gauche, on constate l'existence d'une caverne au sommet ; à droite, au sommet, grande caverne avec deux plus petites, au niveau du lobe moyen, remplies de sang ; congestion intense des deux bases. On ne constate pas d'altération macroscopique des autres viscères.

A propos de ces poussées congestives accompagnées de fièvre, chez les tuberculeux injectés du sérum, il convient de rappeler l'action pyrétogène de certains liquides injectés sous la peau, dans les mêmes conditions et qui rappellent les effets observés à la suite des injections de tuberculine de Koch. M. Hutinel emploie, avec profit, des injections sous-cutanées de sérum de Hayem (Eau distillée, 1000. — Chlorure de sodium, 7) à la dose de 10 centimètres cubes, dans le traitement de certaines diarrhées graves, dans l'athrepsie, chez les enfants épuisés par la misère et par une mauvaise alimentation, etc. Chez un grand nombre d'enfants, ces injections ne modifient pas la courbe thermique, ou ne déterminent qu'une élévation de 3 ou 4 dixièmes de degré ; chez d'autres enfants, nettement tuberculeux, ou dont les lésions ne sont pas appréciables cliniquement, elles provoquent une ascension rapide de la température, ascension

qui dépasse un degré, et qui atteint souvent deux degrés et demi. La montée commence vers la sixième heure et, généralement, le fastigium est atteint au bout de 12 heures. La température se maintient au même niveau pendant 3 ou 4 heures, puis elle redescend pour atteindre la normale, après un ressaut, 24 ou 36 heures après l'injection. M. Hutinel a constaté que ces injections, ordinairement anodines, ne sont pas absolument sans danger ; en dehors de leur action pyrétogène, elles ont provoqué, dans certains cas, comme la tuberculine elle-même, des fluxions pérituberculeuses, appréciables surtout dans les cas de tuberculose externe (osseuse, ganglionnaire ou cutanée), mais probables aussi dans les tuberculoses viscérales. Il a vu, chez une dame, anémiée par des métrorrhagies et portant, au sommet du poumon droit, un ancien foyer tuberculeux considéré comme guéri, se produire, à la suite d'injections de cette nature, une congestion intense du sommet avec submatité, respiration soufflante, râles humides, fièvre quotidienne, etc., symptômes qui ne disparurent que plusieurs semaines après la cessation des injections.

Chez un enfant de 9 ans, atteint d'une adénite cervicale suspecte, trois injections de 10 centimètres cubes d'eau salée, faites le même jour, au niveau de la région lombaire, amenèrent la suppuration et l'ouverture d'un ganglion caséeux, en 3 jours.

Enfin, chez un enfant de 4 ans, gros et blafard, absolument apyrétique, trois injections de 10 centimètres cubes provoquèrent d'abord une élévation de la température, puis, sans désenparer, l'explosion d'une tuberculose aiguë qui se termina par une méningite et par la mort, après 19 jours.

La réaction ainsi provoquée n'est donc pas toujours innocente, elle n'est pas non plus spécifique. M. Hutinel, en effet, l'a

vu manquer chez une fillette atteinte d'un lupus très étendu, qui réagissait admirablement à la tuberculine, et il l'a observée chez des enfants indemnes de tuberculose. De ces faits il conclut que si les injections sous-cutanées d'eau salée, faites en quantité suffisante, peuvent occasionner de la fièvre chez des sujets sains, elles provoquent, à des doses moindres, des réactions fébriles autrement intenses chez les individus tuberculeux ; ces réactions fébriles s'accompagnent parfois de poussées fluxionnaires pérituberculeuses, qui ne sont pas toujours sans danger ; enfin l'intensité de ces réactions peut même faire soupçonner l'existence de certaines tuberculoses latentes, sans toutefois en constituer un signe pathognomonique.

On s'explique que, les injections de solutions minéralisées déterminant ces troubles, celles de sérum antitoxique puissent, dans certains cas, n'être pas sans danger ; aussi concluons-nous en disant que les injections de sérum antidiphthérique ne doivent être faites qu'avec prudence, chez les tuberculeux diphthériques.

CHAPITRE IX

Des injections préventives et des récidives.

M. Roux, dans son Mémoire au Congrès de Buda-Pesth, s'exprime ainsi : « A tous les entrants nous donnions systématiquement 20 cc. de sérum, en une seule piqûre, sous la peau du flanc. Si l'examen bactériologique établissait que la maladie n'était pas diphtérique, l'injection n'était pas renouvelée ; 128 enfants, atteints d'angines diverses, ont été ainsi traités sans le moindre inconvénient ; il nous a même semblé que, dans bien des cas, leur angine était améliorée. Ils sont restés quelques jours dans le pavillon de diphtérie, exposés à la contagion, sans être contaminés. C'est là une expérience qui démontre la valeur prophylactique du sérum ».

Depuis lors, de nombreuses injections immunisantes ont été pratiquées, tant en France qu'à l'étranger, et les résultats obtenus ont fait émettre sur leur valeur des opinions variées. Widerhofer, ayant injecté à quelques enfants un quart de la dose thérapeutique, à titre prophylactique, et aucun n'ayant présenté d'accidents consécutifs, recommande l'emploi de ces injections.

D'autres médecins, ayant constaté des accidents consécutifs ou une immunité de courte durée, les proscrivent. Gabritchewsky rapporte l'histoire de la mère d'un enfant diphtérique ayant reçu une injection préventive avec un quart de flacon n° 1 de sérum de Behring (soit 150 unités antitoxiques de Behring). Peu

de temps après, elle ressentit de violentes douleurs dans tous les membres, ces douleurs persistèrent et l'obligèrent à garder le repos au lit, pendant plusieurs semaines.

Le professeur Tilatoff (de Moscou) rapporte un cas montrant que la gravité de la diphtérie peut n'être nullement diminuée par le fait des injections préventives antérieures ; il s'agit d'un enfant qui contracta la diphtérie quatre mois après qu'il eut reçu l'injection préventive et qui mourut subitement de paralysie cardiaque.

Baginsky insiste au contraire sur l'efficacité du sérum employé à titre préventif ; il se base sur une statistique de 102 individus injectés préventivement, dont 5 seulement contractèrent la maladie.

Hilbert, sur 10 enfants immunisés avec le sérum n° 1 de Behring, a eu 4 cas de diphtérie survenus dans les quatorze premiers jours ; sur 8 enfants immunisés avec le sérum n° 2, il a eu 2 cas de diphtérie survenus le deuxième et le troisième jour après l'inoculation préventive, et enfin, sur 28 enfants immunisés avec le sérum n° 3, il a eu un malade au bout de trois jours.

Schüler cite le cas d'un enfant, qui reçut un centimètre cube de sérum n° 1 ; c'est-à-dire la quantité indiquée par Behring lui-même pour produire l'immunité, et qui contracta la diphtérie sept jours après cette injection.

Kossel, d'après ses observations personnelles, pense que l'immunité ne dure que de huit à quatorze jours tout au plus. Pour Behring, au contraire, elle dure plusieurs semaines, et les inoculations préventives doivent être répétées toutes les dix semaines.

Richter a pratiqué en novembre 72 injections prophylacti-

ques, et, au mois de janvier, 7 enfants avaient contracté la diphtérie et tous avaient guéri.

Kasembec soumit aux injections préventives 13 enfants, et aucun ne contracta la diphtérie.

Krasnobaëff a réuni dans la littérature médicale 1965 cas d'injections préventives dans tous les pays de l'Europe; dans 43 cas, la diphtérie s'est néanmoins produite et a donné 3 morts; mais les éléments de cette statistique sont trop divers, les injections ont été faites dans des conditions trop différentes pour être comparables. C'est pourquoi l'auteur en extrait les injections faites dans les hôpitaux d'enfants seulement. En France (Roux), en Allemagne (Baginsky et Widerhofer), en Russie (Kissileff et Chokoleff), on a fait, en tout, 344 injections préventives suivies de 7 cas de diphtérie dont 3 suivis de mort, ce qui donne une morbidité de 2,03 pour cent. Or, dans ces mêmes hôpitaux, en Russie, par exemple, la diphtérie contractée à l'hôpital donne, parmi les enfants non injectés préventivement, à peu près la même proportion de malades, soit 2,71 pour cent. L'auteur conclut que la question des injections préventives reste ouverte et que la clinique ne peut y donner encore une réponse définitive.

Heubner a pratiqué 64 fois des injections préventives : 2 de ses malades ont été atteints de diphtérie six semaines plus tard, et l'un en est mort.

Leuch (de Zurich) a injecté préventivement 41 enfants; un seul a été atteint par la maladie, 28 jours plus tard.

Haguer rapporte que sur 35 enfants qui ont reçu des injections préventives, 3 ont été plus tard atteints de diphtérie, un seul a guéri après une seule injection, et les deux autres sans traitement.

Dans la statistique de Sonnerberg, sur 16 enfants injectés préventivement, 2 ont été atteints.

Wolft-Lewin rapporte le cas d'un enfant de 18 mois qui reçut deux injections prophylactiques avec le sérum de Behring, de 60 unités chacune, et contracta néanmoins la diphtérie au bout de cinq semaines. Sous l'influence de nouvelles injections de sérum, qui déterminèrent des accidents cutanés, articulaires et fébriles, la guérison survint; mais elle fut suivie d'une récurrence, deux jours après la guérison complète de la première attaque; cette récurrence se termina d'ailleurs, elle aussi, par la guérison.

On sait qu'une première atteinte de diphtérie ne confère pas une immunité absolue, quel que soit le mode de traitement employé; d'après quelques auteurs, les rechutes seraient moins graves après le traitement par le sérum antidiphtérique. Le Professeur Tilatoff de Moscou relate un fait observé par lui, qui prouverait que la rechute peut être aussi grave que la première atteinte. Un enfant de 3 ans est pris de diphtérie à forme bactériologique associée, accompagnée d'œdèmes multiples et d'autres symptômes graves. La guérison est survenue à la suite de quatre injections de sérum de Behring, l'enfant conservait seulement un léger degré de coryza. Quarante jours après le début de la diphtérie, on observa une nouvelle atteinte avec les mêmes symptômes graves, mais qui guérit également après quelques injections. Carl Gobel rapporte deux autres cas analogues, dans le premier, la récurrence se produisit 40 jours, dans le second 28 jours après l'injection.

L'analyse de ces faits nous conduit à admettre que l'immunité, conférée par les injections préventives de sérum, est sujette à des variations multiples; il y a d'abord à tenir compte

des prédispositions individuelles, car certains sujets restent vaccinés un temps plus ou moins long avec les mêmes doses ; cependant l'observation montre que la durée de l'immunité est d'autant plus considérable que les doses employées sont plus fortes ; on doit évaluer à quatre ou cinq semaines la durée de l'immunité présentée chez un enfant à la suite d'une injection de 10 centimètres cubes, en tout cas, si malgré l'injection, la diphtérie survient pendant ce laps de temps, l'évolution de la maladie revêt une allure bénigne. D'autre part, en pratiquant l'injection préventive, on sait que cette injection peut être suivie d'élévation thermique, d'érythèmes fébriles ou non, d'arthropathies temporaires, petits accidents qui n'ont pas grand inconvénient chez un enfant, mais qui peuvent empêcher un adulte de vaquer à ses occupations ; aussi pensons-nous qu'il est rationnel de ne point poser en principe l'abstention ou la pratique des injections préventives, mais, que là, comme dans beaucoup d'autres cas, il faut tenir compte des conditions individuelles et leur considération tranchera le plus souvent la question.

CONCLUSIONS

Le sérum antidiphtérique a des actions multiples, et il présente à étudier, à côté de son action sur la maladie qu'il combat, son action sur les diverses fonctions de l'organisme.

De toutes les manifestations consécutives aux injections de sérum, les plus fréquentes sont constituées par des exanthèmes, à date d'apparition variable, et de durée éphémère. On peut en distinguer quatre formes: urticarienne, rubéoliforme, scarlatini-forme et polymorphe; ils s'accompagnent le plus souvent de manifestations articulaires, caractérisées par des douleurs plus ou moins intenses, mais n'aboutissant jamais à la suppuration; ces exanthèmes, apyrétiques ou non, pourraient être d'un diagnostic difficile, si on n'était éclairé par le commémoratif de l'injection de sérum. Comme ils se manifestent chez les sujets injectés préventivement et chez ceux qui reçoivent du sérum de cheval non immunisé, ils sont produits, non par l'antitoxine, mais par les substances toxiques contenues dans le sérum lui-même; quant à la pathogénie des éruptions tardives, elle n'est point encore définitivement élucidée, mais il semble qu'il faille plutôt incriminer le sérum que le streptocoque.

L'influence du sérum antidiphtérique sur le sang se manifeste d'abord par une diminution du nombre des globules blancs, suivie au bout de quelque temps, de leur augmentation, sans que toutefois cette hyperleucocytose secondaire arrive à attein-

dre l'hyperleucocytose d'avant l'injection et qui est due à la diphtérie.

Le sérum antidiphtérique, introduit dans l'organisme par la voie sous-cutanée, produit une hyperthermie plus ou moins intense, à la suite des injections ; comme on l'a constaté également après les injections de sérum de cheval non immunisé, elle n'est pas due à l'antitoxine, mais au sérum lui-même.

La principale modification urinaire consécutive aux injections de sérum antidiphtérique, est constituée par une hyperazoturie constante qui dure plusieurs jours et dont l'existence est établie par la clinique et l'expérimentation ; mais on ne doit point considérer cette modification comme ayant pour facteur l'antitoxine, car le sérum de cheval non immunisé produit une augmentation d'urée analogue ; les chlorures et les phosphates sont soumis à des variations légères et inconstantes, enfin on constate, chez les animaux injectés, un certain degré de polyurie. Chez les animaux sains, le sérum ne détermine sur le rein aucune lésion appréciable ; la façon dont se comporte le rein chez les diphtériques soumis au traitement sérothérapique, est encore à l'étude, mais si le sérum détermine des albuminuries, elles sont extrêmement rares, et ne sont graves qu'exceptionnellement ; les albuminuries diphtériques préexistantes ne sont pas modifiées par le sérum.

Le sérum, injecté à des doses assez considérables chez des animaux adultes, ne détermine pas de troubles de la nutrition : si le sérum est injecté à doses répétées, chez des animaux jeunes en voie d'accroissement, il ralentit leur développement.

Depuis la sérothérapie la fréquence des paralysies diphtériques ne semble pas avoir beaucoup diminué, mais nous croyons que cette complication serait beaucoup plus rare si les injections

de sérum étaient faites d'une façon précoce. En tout cas, le sérum ne modifie ni la marche ni la forme des paralysies, comme l'ont prétendu certains auteurs.

L'emploi du sérum n'empêche pas la gravité de la diphtérie évoluant chez les tuberculeux, et même elle provoque dans certains cas des poussées congestives, avec hyperthermie, qui ne sont pas sans danger, et justifient une administration prudente du sérum, chez les malades de cette catégorie.

Les injections préventives confèrent une immunité variable suivant les individus, mais on peut admettre qu'une injection de 10 centimètres cubes de sérum de Roux produit une immunité d'une durée de 3 à 4 semaines ; en tout cas, si la diphtérie se produit pendant ce laps de temps, elle revêt dans son évolution une allure bénigne. De même que les injections préventives ne confèrent pas une immunité absolue, de même les injections curatives ne mettent pas à l'abri des récidives.

Vu :

Le Président de la thèse,
LABOULBÈNE.

Vu :

Le Doyen,
P. BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

BIBLIOGRAPHIE

DES

ACCIDENTS DE LA SÉROTHÉRAPIE DIPHTÉRIQUE

depuis son origine jusqu'au mois d'avril 1896.

A

- Achalme.** — La sérothérapie. *Bibliot-Charcot. Debove*, 1895.
— Toxicité du sérum. *Soc. Biol.*, 16 et 23 juin, 7 et 20 juillet, 20 octobre, 1894.
Alfoldi Izor. — Inoculation préventive de sérum antidiphtérique suivie de mort. *Pester. med. chir. Presse*, n° 10, 1895, et *Gyogazsat*, n° 5, 1895.
Arloing. — Action du sérum normal et antidiphtérique sur l'organisme. *Lyon méd.*, 1895, vol. 79, p. 151.
— *Lyon méd.*, 1895, vol. 80, p. 425.
Asch. — *Berlin. klin. Wochensch.*, 1894, p. 1152.
Astros (D'). — La sérumthérapie à Marseille. *Soc. méd. hôp.*, 19 avril 1895 et *Marseille méd.*, 15 septembre 1895.

B

- Baginsky.** — Zur Serumtherapie der Diphtherie. *Berlin. klin. Woch.*, n° 52, p. 1173, 24 décembre 1894.
— Congrès de médecine interne de Munich. *Berlin. klin. Woch.*, avril 1895.
— *Berlin. klin. Woch.*, p. 813, septembre 1895.
— *La sérothérapie de la diphtérie*, 1895.
Bertin. — *Gaz. méd. de Nantes*, n° 4, 1895.
Becker. — Résumé sur l'antitoxine de la diphtérie. *Journal American. med. Assoc.*, 1895.
Bernardbeig. — *Complications articulaires de la diphtérie*. Thèse de Paris, 1894.

- Bernheim.** — *La pratique de la sérothérapie*. Vol. de 340 pages, 1895.
- Bezard.** — *Bull. Soc. méd. hôp.*, p. 444, 1895.
- Biggs.** — Quelques expériences sur la production et l'usage de l'antitoxine dans la diphtérie. *Med. Record*, 20 avril 1895.
- Le sérum comme prophylactique de la diphtérie. *Med. News*, 30 novembre 1895.
- Bonain.** — *Revue mens. des mal. de l'Enfance*, février 1896, p. 77.
- Bœrger.** — *Deutsche med. Woch.*, 1894, n° 48.
- Briouzuine.** — Toxicité du sérum antidiphtérique pour les oiseaux et les mammifères. *Vratch.*, 14 septembre 1895.
- Broca.** — Diphtérie traitée par le sérum, arthrite suppurée du coude, arthrotomie, guérison. *Revue mens. des mal. de l'Enfance*, 9 janvier 1895.
- Brunon.** — Accidents graves d'urémie consécutifs à l'injection de sérum antidiphtérique, guérison. *Normandie méd.*, 1896, p. 208.

C

- Carron de la Carrière.** — Angine diphtérique guérie par le sérum ; accidents consécutifs dus au streptocoque. *Journal des praticiens*, n° 8, p. 119, 1895.
- Cardeillac.** — Th. Bordeaux, n° 84, 1895.
- Capitan.** — *Méd. moderne*, 26 décembre 1894.
- Charrin et Roger.** — Action du sérum antidiphtérique sur la nutrition. *Soc. méd. hôp.*, 14 décembre 1894.
- Chapin.** — Quelques observations sur les effets des injections de sérum de cheval. *Med. Record*, 23 novembre 1895.
- Chabry.** — *Journ. de clin. et thér. inf.*, 17 janvier 1895.
- Cnyrim.** — Zwei Fälle von Erkrankung. *Deutsche med. Woch.*, n° 4, 1894.
- Committon.** — *Journal de clin. inf.*, 17 janvier 1895.
- Couton et Gasser.** — Sur la recherche et la présence de l'albumine dans les urines d'enfants soumis aux injections de sérum antidiphtérique. *Soc. méd. hôp.*, 12 mars 1895.

D

- Debove et Bruhl.** — *Soc. méd. hôp.*, 22 mars 1895.
- Descroizilles.** — *Soc. méd. pratiq.*, 1894.

- Desgrez.** — *Contribution à l'étude des sérums.* Th. Paris, 1895.
Dubreuilh. — Congrès de méd. int. de Bordeaux, 12 août 1895.
— *Journal de méd. de Bordeaux*, 6 octobre 1895.
Dziergowski. — Sur les causes de l'opalescence du sérum antidiph-
térique. *Vratch*, n° 51, 1895.
Drasche. — *Wien. med. Woch.*, 2 février 1895.

E

- Engel-Bey.** — *Berlin. klin. Woch.*, 16 septembre 1895.
Ewing. — La leucocytose de la diphtérie. *N.-Y. med. Journal*,
3 août 1895.

F

- Fischer.** — *British med. journal*, 1895, I, 666.
— *J. americ. med. Assoc.*, 5 octobre 1895.
— Indicat. et contreindicat. du sérum. *Med. Record*, 6 avril 1895.
Filatoff. — La sérothérapie. *Meditzinskve oborrenie*, n° 13, 1895.
Funck. — *Manuel de la sérothérapie antidiphthérique*, Paris, 1895.
Fourrier. — *Journal des praticiens*, p. 278, 1896.
François (dit Jonchères). — Bordeaux, n° 68, 1895.

G

- Galler.** — *Vratch*, n° 6, 1896.
Gabritchewsky. — *Vratch*, n° 5, 1895.
Gillet. — Th. Toulouse, n° 72, 1895.
— *La pratique de la sérothérapie*, vol. de 293 p., Paris, 1895.
Goodall. — *British med. journal*, p. 461, 24 août 1895.
Goebel. — *Vratch*, n° 2, 1895 et *Deutsche med. Woch.*, janvier 1895.
Guinon et Roufflange. — *Rev. mens. mal. de l'enf.*, mars 1895.
Guizetti. — *Riforma med.*, 2 juillet 1895.
Grawitz. — *Berlin. klin. Woch.*, n° 14, p. 313, avril 1895.

H

- Haller.** — Phénomènes graves après injections de sérum. *Vratch*,
9 février 1895.
— Injections de sérum antidiphthérique suivies de phénomènes gra-
ves. *Berlin. klin. Woch.*, 11 mars 1895.

- Habel.** — *Deutsche med. Woch.*, 1 et 2, 1895.
Hagenbach. — *Correspondenz blatt für Schw. Aertze.*, janvier 1895.
Hausemann. — *Berlin. klin. Woch.*, n° 50, 1894.
Hager. — Ueber Anwendung des Diphterieheilsemms. *Deutsche med. Woch.*, n° 49, p. 918, 1894.
Heimann. — *Berlin. klin. Woch.*, 11 mars 1895, n° 10.
Heckel. — *Münchener med. Woch.*, n° 8, p. 157, 1895.
Heubner. — *Berlin. klin. Woch.*, p. 343, 12 avril 1895.
Heubner et Soltmann. — *Berlin. klin. Woch.*, 30 septembre 1895, p. 860.
Hennius. — *Berlin. klin. Woch.*, 11 mars 1895.
Hilbert. — *Berl. klin. Woch.*, 1894, n° 48.
Hlava et Houel. — Des sérums vaccinaux. *Wien. klin. Rundsch.*, 40, 1895.
Howard. — *Journal of the Americ. med. Associat.*, 9 février 1895.
Horowitz. — Th. de Bonn., 1895. *Traitement de la diphtérie par le sérum de Behring.*
Hutinel. — *Soc. med. hôp.*, 15 mars 1895 et *Sem. med.*, p. 117, 1895.

J

- Janowski.** — Sérum de Roux et de Behring. *Centralblatt f. Bakt.*, XVII, p. 236, 1895.
Johannessen. — Ueber Immunis. bei Diphterie. *Deutsche med. Woch.*, n° 51, 1895.
— *Deutsche med. Woch.*, n° 13, p. 201, 1895 et *J. de clin. et thérap. inf.*, p. 298, 1896.
Johnston. — *British med. Associat.*, in *British med. Journal*, août 1895.

K

- Kaupe.** — Beitrag zu den Nachkrankheiten nach Infectionen von Diphterieheilserum. *Berl. klin. Woch.*, n° 10, p. 209, 1895.
Karlinski. — *Wien. med. Woch.*, 16 avril 1895, n° 84.
Kassowitz. — *Wien. med. Woch.*, nos 5, 6, 7 et 8, 1895.
Katz. — *Berlin. klin. Woch.*, nos 23, 30, 46 et 48, 1895.
Klein. — *J. de clin. et thérap. inf.*, 3 janvier 1895.

- Kossil.** — *Zeitschrift für Hygienis*, 17, Td. 1894.
— Ueber die Blutserumtherapie in Diphtheria. *D. med. Woch.*, n° 43, p. 823, 1894.
Krosnobac. — Inoculations préventives antidiphthériques. *Dietskaja Medizina*, 1896, n° 1.
Kossorotoff. — *Vastek obchtehestvenoi Hygieni*. Soudebnoi, décembre 1895.
Kutscher. — *Deutsche med. Woch.*, n° 10, 1895.

L

- Lebreton et Magdelaine.** — *Soc. med. hôp.*, 1^{er} février 1895.
Legendre. — *Soc. med. hôp.*, 14 décembre 1894 ; 1895, p. 209 ; 1896, p. 118.
Lefilliatre. — *Journal de méd. et chir. pratiq.*, 10 avril 1896, p. 281.
Leroux. — *Journ. de clin. et therap.*, mars 1896.
Lennox Browne. — *British med. journ.*, 24 août 1895.
Leriche. — *Progrès méd.*, 10 août 1895, p. 82.
Libbertz. — *Deutsche med. Woch.*, n° 49, 1894.
Lublinski. — *Deutsche med. Woch.*, n° 4, 1894.

M

- Mac Combie.** — Clinical Soc. of London, in *Lancet*, II, p. 1528, décembre 1894.
Mairet et Bosc. — *Soc. de biologie*, 1894 (passim).
Marane. — *Des accidents consécutifs au sérum*, n° 35, p. 577, 1895.
Mendel. — *Berlin. klin. Woch.*, 1894, p. 1088.
Millon et Leroux. — *Rev. mens. mal. de l'enfance*, janvier 1896, p. 20.
Mongour. — *J. méd. Bordeaux*, 9 mars et 12 mai 1895.
Monteux. — *La sérothérapie antidiphthérique*. Th. Montpellier, n° 54, 1895.
Moor (L. de). — Les accidents de la sérothérapie diphthérique. *Belgig. med.*, n° 1, 1896.
Monti. — *Wiener med. Woch.*, 16 février 1895.

- Moizard et Bouchard.** — *Soc. méd. hôp.*, 7 juillet 1895 et *Bull. méd.*, 24 juillet 1895.
- Moizard et Perregaux.** — *Soc. méd. hôp.*, 7 décembre 1894.
- Morse.** — The leucocytosis of diphtheria. *Bost. med. journ.*, p. 228.
- Morrill.** — *Boston med. journ.*, 27 janvier et 25 juin 1895.
- Moussous.** — *Rev. mens. mal. de l'enf.*, octobre 1895.
- Mussy.** — *Erythème infectieux au cours de la diphtérie.* Th. Paris, 1892.
- Muller.** — *Berlin. klin. Woch.*, p. 807, 14 septembre 1895.
- Mya.** — Sugli inconvenienti della sieroterapia antidifterica. *Lo sperimentale*, p. 404, 1895.
- Sull'azione finologica del Serio. *Lo sperimentale*, p. 208, 1895.

N

- Nicolas.** — Th. de Bordeaux, 1895.
- Nourney.** — *Berlin. klin. Woch.*, 16 septembre et 20 octobre 1895.

P

- Patet.** — *La sérothérapie à Lyon.* Th. Lyon, 1895.
- Poix.** — De l'hyperazoturie post-sérique. *Soc. biol.*, juin 1896.
- Porteous.** — Quelques effets éloignés de l'antitoxine. *N.-York med. journ.*, 12 janvier 1895.
- Porter.** — *Americ. med. and. surgical. Bull.*, 1^{er} décembre 1895.
- Pradel.** — *France méd.*, 25 décembre 1896.

R

- Rappin.** — *Gaz. méd. de Nantes*, 12 mars 1895.
- Rauke.** — Congrès allemand de médecine interne. *Mercredi méd.* 10 avril 1895.
- Revillod.** — *Rev. méd. suisse romande*, février 1896.
- Richter.** — *Deutsche med. Woch.*, nos 1, 2, 1895.
- Robert Julio.** — Congrès de Bordeaux, 9 août 1895.
- Roger H.** — La toxicité du sérum. *Presse méd.*, p. 209, 1895.
- Roger et Charrin.** — *Soc. méd. hôp.*, 14 décembre 1894.
- Rokenham et Klein.** — *British. med. Association*, 1895.
- Romniciano.** — *Mercredi méd.*, 24 avril 1895.
- Roux.** — Congrès de Buda-Pest, 12 septembre 1894.
- *Bull. méd.*, 25 juillet 1895.

S

- Schüler. — *Allgem. med. Centralzeitung*, n° 88, 1894.
Scholtz. — *Deutsche med. Woch.*, n° 46, 1894.
Schæwen. — *Berliner klin. Woch.*, p. 207, 1895.
Seiz. — *Thérap. monats.*, n° 12, p. 605, décembre 1894.
Sevestre. — *Bull. soc. med. hôp.*, 1895 et 1896, *passim*.
Sevestre et Meslay. — *Bull. soc. méd. hôp.*, p. 191.
Schlesinger. — *Arch. Kinderheilk.*, vol. XIX, p. 378, 1896.
Seibert. — *Medical Record*, 19 janvier 1895.
Smith. — *North Magazin*, octobre 1895.
Soltmann. — *Deutsche med. Woch.*, nos 1 et 2, 1895.

T

- Thibierge. — *Rev. mal. de l'Enfance*, p. 237, mai 1895.
Titatoff. — *Vratch*, n° 9, 1895.

V W Z

- Variot. — *Bull. Soc. med. hôp.*, et *Journal de clin. et thérap. inf.*, 1894, 1895 et 1896, *passim*.
White. — *J. amer. med. Assoc.*, 5 octobre 1895.
Widerhofer. — *Deutsche med. Woch.*, nos 1 et 2, 1895.
— *Vratch*, n° 52, 1894.
Wisman. — *American. med. turg. Ass.*, 5 octobre 1895.
— *Med. Record.*, 14 septembre 1895.
Winslow. — *Boston med. and surgical journal*, n° 1, 1895.
Wolft-Levin. — *Deutsche med. Woch.*, nos 49, 54, 1895.
Zagari et Calabrene. — *Reform. med.*, 25 février 1895.
Zielenziger. — *Deutsche med. Woch.*, n° 35, p. 575, 1895.
Zolot-Nisky. — *Lyon médical*, t. II, p. 94, 1895.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	5
INTRODUCTION ET DIVISION DU SUJET	9
CHAPITRE I. — Des abcès	11
CHAPITRE II. — Des exanthèmes	13
§ 1. — <i>Historique</i>	13
§ 2. — <i>Fréquence</i>	14
§ 3. — <i>Formes</i>	17
A. — Éruptions urticariennes	18
B. — Éruptions rubéoliques	19
C. — Éruptions scarlatiniformes	20
D. — Érythèmes polymorphes	21
§ 4. — <i>Évolution</i>	22
§ 5. — <i>Manifestations articulaires</i>	22
§ 6. — <i>Étiologie</i>	27
§ 7. — <i>Pathogénie</i>	37
CHAPITRE III. — Modifications du sang	45
CHAPITRE IV. — Modifications des urines et de la nutrition	64
§ 1. — <i>Résultats cliniques</i>	64
§ 2. — <i>Résultats expérimentaux</i>	72
CHAPITRE V. — Sérum et albuminurie	83
CHAPITRE VI. — Modifications de la température, du pouls et du rythme cardiaque	93
§ 1. — <i>Résultats cliniques</i>	93
§ 2. — <i>Résultats expérimentaux</i>	95
CHAPITRE VII. — Sérum et paralysie diphtérique	100
CHAPITRE VIII. — Sérum et tuberculose	104
CHAPITRE IX. — Des injections préventives et des récidives	110
CONCLUSIONS	115
BIBLIOGRAPHIE	117

Imp. G. Saint-Aubin et Thevenot. — J. Thevenot, successeur, Saint-Dizier (Hte-Marne).
